

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

**TIOTRÓPIO PARA TRATAMENTO DA ASMA
MODERADA E GRAVE EM PACIENTES ADULTOS E
CRIANÇAS (COM IDADE DE 6 ANOS OU MAIS).**

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

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 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 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro A - 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, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e 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

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

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 prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégia de tratamento de asma para adolescentes e adultos, segundo GINA, 2019.	18
Figura 2 - Diagrama PRISMA (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).....	28
Figura 3 - Gráfico Forest-Plot: exacerbações, comparação Tiotrópio + LABA + CI vs LABA+CI.	34
Figura 4 - Tiotrópio- avaliação da qualidade metodológica dos ECRs incluídos na fase de análise.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da gravidade da ASMA, adaptados de GINA.*	13
Quadro 2 - Definição de controle da asma por diferentes instrumentos (conforme as recomendações para o manejo da asma da SBPT, 2020)*.....	14
Quadro 3 - Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019 ¹ .*	14
Quadro 4 - Tratamento da asma. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para gravidade, PCDT Asma 2013.....	15
Quadro 5 - Tratamento de manutenção da asma, baseado no controle, PCDT de Asma, 2013.	15
Quadro 6 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 7 - Características do tiotrópio.....	20
Quadro 8 - Preços do tiotrópio segundo CMED e SIASG.	23
Quadro 9 - Pergunta PICO.	23
Quadro 10 - Buscas sobre tiotrópio em asma nas diversas bases de dados (30 de agosto de 2020).....	25
Quadro 11 - Avaliação Da Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas incluídas na fase de análise.	35
Quadro 12 - Qualidade da evidência avaliada por desfecho (desfechos da revisão de Kew et al).....	36
Quadro 13 - Características sumárias dos 7 ECRs, incluídos na fase de elegibilidade, mas não incluídos na fase final de análise e extração de dados, por já estarem incluídos em ao menos uma das RSs analisadas (Kew et al e Meng et al).	38
Quadro 14 - Características principais da avaliação econômica.	39
Quadro 15 - Custos estimados para aplicação no modelo econômico (Busca SIASG em 26.01.2021).....	41
Quadro 16 - Resultado da análise de custo-minimização.	41
Quadro 17 - Parâmetros utilizados para cálculo da população elegível.	42
Quadro 18 - Estimativa da população elegível para os períodos de 2021 a 2025.	42
Quadro 19 - Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio considerando custos oriundos do BPS (DLOG).....	43
Quadro 20. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio, considerando proposta da empresa fabricante.	43
Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento da asma moderada a grave.....	45

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE QUADROS.....	5
ABREVIATURAS USADAS NESTE TEXTO	7
1. RESUMO EXECUTIVO.....	8
2. APRESENTAÇÃO.....	10
3. CONFLITOS DE INTERESSE	10
4. A DOENÇA	11
4.1. ASPECTOS PATOFISIOLÓGICOS E CLÍNICOS	11
4.2. EPIDEMIOLOGIA.....	12
4.3. TRATAMENTO RECOMENDADO	12
5. TECNOLOGIA	19
5.1. Ficha técnica.....	19
5.2. ALTERNATIVAS.....	21
5.3. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	22
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	23
6.1. ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS NA LITERATURA	23
7. RESULTADOS DAS BUSCAS	27
7.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	29
7.2. SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS POR DESFECHO	30
7.2.1. EXACERBAÇÕES	30
7.2.2. CONTROLE DOS SINTOMAS.....	30
7.2.3. QUALIDADE DE VIDA.	31
7.2.5. FUNÇÃO PULMONAR.....	31
7.2.6. REDUÇÃO DO CORTICOIDE ORAL	32
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	39
8.1. METODOLOGIA	40
8.2. RESULTADOS.....	41
8.2.1 CUSTO MINIMIZAÇÃO	41
9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
9.2. INTERPRETAÇÃO DOS DADOS	43
10. EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	44
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
12. CONSIDERAÇÕES	46
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47
13. REFERÊNCIAS.....	48

ABREVIATURAS USADAS NESTE TEXTO

ACT- Asthma Control Test
ACQ- Asthma Control Questionnaire
ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items
ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items
ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQLQ- Asthma Quality of Life Questionnaire
AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older
CI- corticosteroide inalatório
CO- corticosteroide oral
Conitec- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CVF- capacidade vital forçada
DAP- disposição a pagar (willingness to pay-WTP)
DMMQ- diferença média dos mínimos quadrados
DPOC- doença pulmonar obstrutiva crônica
ECR- ensaio clínico randomizado
EI- evidência indireta
GINA- Global Initiative for Asthma
HR- Hazard ratio
IC- intervalo de confiança
ICER- incremental cost-effectiveness rate
IL5- interleucina 5
IgE- imunoglobulina E
IM- imprecisão
IN- inconsistência
IV- intravenosa
JACQ- Juniper Asthma Control Questionnaire
LABA- beta 2 de longa duração (long-acting beta agonist)
LAMA- Antimuscarínicos de Longa Duração
LM- limitações metodológicas
MCID- minimun clinically important difference
MIF- Medida da Independência Funcional
MMQ- Método dos Mínimos Quadrados
NA- não se aplica
NS- não significativo/a
OR- odds ratio
PCDT- Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PTC- parecer técnico científico
Q4W- a cada 4 semanas
Q8W- a cada 8 semanas
RR- risco relativo/relative risk
RS- revisão sistemática
SABA- beta 2 de curta duração
SBPT- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SC- subcutâneo/a
SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire
SUS- Sistema Único de Saúde
TEA- taxa de exacerbação anual
VEF1- volume expiratório final no 1º segundo
VP- viés de publicação

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: TIOTRÓPIO

Pergunta: Quais as evidências de eficácia e segurança e impacto orçamentário sobre o uso do tiotrópio no tratamento da asma moderada e grave não controlada com associação de doses moderadas a altas de corticosteroide inalatório (CI) + beta 2 agonistas de longa duração (LABA- sigla consagrada na literatura, do inglês 'long-acting beta agonist')

Demandante: DGITIS/SCTIE – Demanda proveniente da atualização do PCDT de asma.

Contexto: A asma é uma doença complexa, de apresentação variável, com uma prevalência elevada. A OMS estima que existam cerca de 235 milhões de pessoas com asma no mundo, sendo que ocorrem em torno de 250 mil mortes por ano no mundo, devido a esta doença. A asma pode ser classificada como intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. A asma grave é aquela que mais frequentemente se associa a óbitos. Estudos indicam que de 5 a 10% dos portadores de asma apresentam a forma grave.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) atual de Asma foi aprovado e publicado no ano de 2013. Este recomenda o uso de altas doses de corticosteroide inalatório associado a Beta2 agonistas de longa duração e no caso não haver controle com esses medicamentos, este sugere aumentar a dose destes medicamentos e associar corticoide oral. Do ano da publicação do PCDT de asma até este momento, surgiram opções terapêuticas para os portadores de asma grave, como a utilização de tiotrópio, um anticolinérgico, que atua como antimuscarínico de longa duração.

Evidências científicas: A literatura disponível, dá suporte ao uso do tiotrópio como um complemento ao padrão de tratamento em pessoas com asma moderada e grave, com controle inadequado da doença. Esses tratamentos melhoram o VEF1 e o controle da asma (ACQ). Não houve, no entanto, diferença observada para os desfechos exacerbações (com uso de corticoesteróide oral), exacerbação com hospitalização, qualidade de vida e uso de corticosteroide oral. Os efeitos adversos foram semelhantes naqueles que usaram tiotrópio ou que não o utilizaram. A qualidade das evidências foi considerada alta para a maior parte dos desfechos (função pulmonar, qualidade de vida, controle de sintomas e efeitos adversos) e o risco de viés foi dos artigos analisados foi, em geral, baixo.

Avaliação econômica: Não houve diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança com grupos tratados com e sem tiotrópio adição de tiotrópio. Foi então realizada uma análise de custo-minimização. O resultado indicou uma média por indivíduo, em um ano, de R\$ 2.566,80.

Análise de impacto orçamentário: O custo direto médio anual do tratamento com o tiotrópio de acordo com os dados do SIASG seria de R\$ 2566,80 por pessoa. O impacto orçamentário incremental reflete os custos relativos à adição do tiotrópio, considerando que se trata de uma terapia add-on, ou seja, nenhum indivíduo deixaria de receber formoterol + budesonida. Considerando o menor valor de compra feito pelo DLOG, para o período de 2021 a 20205, o impacto incremental foi de R\$ 981.009.093,38 a uma taxa de difusão de 30% a 50%; e de R\$ 1.715.357.742,83 com difusão de 60% a 80%. Em ambos os casos, houve incremento anual de 5%. Já considerando o preço proposto pela empresa fabricante do medicamento no relatório nº 585 da Conitec, o impacto incremental poderia variar de cerca de 578,5 milhões a um

bilhão de reais em cinco anos, considerando taxas de difusão de 30%-50% e 60%-80%, respectivamente.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Em busca nas bases ClinicalTrials.gov e Cortellis™ foram localizadas duas tecnologias em fase 3 de estudo, ambas sem registro no FDA, EMA e Anvisa. O masatinibe é um inibidor de tirosina quinase em investigação para asma grave não controlada por corticoides orais (>5mg/dia) e alta dose de corticoides inalatórios + LABA, cujos resultados preliminares sugerem superioridade do masatinibe em comparação o placebo para redução do número de exacerbações. Já o tepelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se se liga à linfopietina estromal tímica, citocina possivelmente relacionada à hiperresponsividade das vias aéreas, IgE, eosinofilia e à patofisiologia da asma. Este medicamento está sendo avaliado como terapia adjuvante na asma moderada a grave em pacientes adultos e adolescentes. No que diz respeito ao tiotrópio, foram encontrados dois pedidos de patente, sendo que um deles foi arquivado e o outro, negado.

Experiência internacional. A agência canadense CADTH e o NICE não têm recomendações específicas para o tiotrópio. A primeira fez apenas uma avaliação usual de medicamentos, após o licenciamento deste pela Health Canada no país. O NICE, por sua vez, não considerou que o medicamento tivesse critérios para uma avaliação de tecnologia pela agência. Ou seja, não há nestes programas específicos relatórios nos quais este medicamento esteja contemplado, ele entra em listas gerais de medicamentos parcialmente subsidiados pelos governos destes países. Além destes países, o tiotrópio é licenciado em outros países e regiões como Japão, países da União Europeia e EUA.

Considerações: As evidências existentes na literatura, até o momento, são, em geral, de boa qualidade e sugerem que o tiotrópio é eficaz na melhora da função pulmonar (avaliada através do VEF1 e dos sintomas da asma- alterações estatisticamente significativas entre os grupos com e sem o tiotrópio), porém a magnitude destes ‘ganhos’ parece ser muito baixa e não ter reflexo clínico. Em consonância com esta possibilidade, o uso deste medicamento, em relação a exacerbações, hospitalizações e qualidade de vida, não apresentou significância estatística. Para o desfecho redução no uso e dose de corticosteroide não foi encontrada literatura específica dentro dos critérios pré-estabelecidos. Por fim, o tiotrópio mostrou-se um medicamento com um bom nível de segurança.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tiotrópio para a indicação avaliada. Para tomar a decisão a Conitec considerou que há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida) e que a incorporação do tiotrópio resultaria em impacto orçamentário vultoso ao sistema de saúde.

2. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do tiotrópio para o tratamento da asma moderada a grave, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados por colaboradores da Secretaria-Executiva da Conitec, como parte da condução de atualização do PCDT da Asma, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tiotrópio, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

3. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

4. A DOENÇA

4.1. ASPECTOS PATOFISIOLÓGICOS E CLÍNICOS

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 patogênese da asma é complexa, há interações entre fatores epigenéticos e ambientais que predispoem pacientes desenvolver a doença. Usando cálculos genéticos clássicos a partir de estudos com gêmeos, estimou-se que a herdabilidade da asma se situaria em torno de 60% herdável³. Estudos de associação genômica identificaram vários genes potencialmente candidatos a envolvimento na patogênese de asma. O locus ORMDL3 / GSDMD no cromossomo 17q21 foi associado ao início da asma na infância. O estudo de outros genes, incluindo-se IL33 no cromossomo 9 e A IL2RB no cromossomo 22 têm apresentado resultados variáveis sobre possíveis associações com a doença⁴.

Alterações epigenéticas na metilação do DNA podem ser uma forma pela qual mudanças ambientais levem a alterações na prevalência de doenças ao longo do tempo. Um modelo de exposição a alérgenos em ratos, demonstrou alterações epigenéticas associado aos genes envolvidos nas respostas das citocinas TH 1 e TH 2⁵. Um estudo em humanos identificou o aumento da metilação em uma CpG ilha no gene ACSL3 em resposta a altos níveis de exposição materna a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos⁶. Várias exposições ambientais estão associadas a asma: infecção grave por vírus sincicial respiratório na infância predispoem os pacientes à asma mais tarde na vida, com uma taxa atribuível de asma devido ao vírus de aproximadamente 20%, dependendo da idade⁷. Por outro lado, exposição precoce a ambientes com alto grau de conteúdo microbiano (por exemplo, ambientes rurais e creches) está associado a menores chances de desenvolver asma, quando comparados com controles⁸.

A resposta individual é crucial na patogênese da asma, há uma variação de aspectos como grau de inflamação da via aérea, hiper-reatividade brônquica, produção de muco e remodelação das vias aéreas de indivíduo para indivíduo. A remodelação das vias aéreas refere-se a uma constelação de alterações que ocorrem na asma, que incluem lesão do epitélio respiratório, aumento da espessura da membrana basal, aumento do volume do músculo liso das vias aéreas, metaplasia de células caliciformes e aumento da angiogênese e linfangiogênese das vias aéreas. Essas alterações patológicas são mediadas por várias células das vias aéreas e células envolvidas na resposta imune: células epiteliais da via aérea, células dendríticas, subpopulações de células T, células B, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos⁴. O mecanismo pelo qual todos estes aspectos são regulados não está claro até o momento.

4.2. EPIDEMIOLOGIA

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 renda baixa 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 em hospitais (> 500 mil admissões) e 8,4% foram tratados em pronto-socorros (mais de dois milhões de visitas)⁹. 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 período¹⁰. 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 que os adultos⁹.

Pacientes com asma moderada seriam de 25 a 30% dos asmáticos e os com asma grave ou de difícil tratamento perfazem entre 5 a 10% dos pacientes com asma, estes últimos em especial, apresentam níveis mais altos de morbidade do que a população geral com asma¹¹. Não se sabe ao certo a prevalência desta doença no Brasil. O estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*¹² avaliou a prevalência da asma e seus sintomas em cidades brasileiras. A prevalência de sintomas de asma encontrada entre crianças nas faixas etárias de 6 a 7 anos e de 13 a 14 anos de idade foi, respectivamente, de 23,1% e 19,6%. Nessas faixas de idade, aqueles com diagnóstico médico prévio de asma eram, em contraste, 8,7% e 13%. Em um estudo realizado numa coorte de 397 crianças (5 a 12 anos de idade) em Salvador – Bahia, 36% apresentavam asma intermitente, sendo 12,8% asma persistente moderada e 10,8% asma persistente grave¹³. Os valores encontrados em ambos os estudos estão entre os mais altos do mundo. Em adultos, por sua vez, um estudo da Organização Mundial da Saúde encontrou uma percentagem de 23% de brasileiros entre 18 e 45 anos com sintomas de asma ao longo do último ano, sendo que a frequência daqueles com diagnóstico prévio de asma desta era em torno de 12%¹⁴. Estes dados indicam dois aspectos relevantes: a possibilidade de subdiagnóstico e uma taxa elevada em asmáticos na população brasileira.

4.3. TRATAMENTO RECOMENDADO

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 (**Quadro 1**). Além da gravidade, outro aspecto central é o controle dos sintomas da doença (**Quadro 2**), avaliado dentro de um lapso temporal definido, usualmente, nas últimas quatro semanas¹⁵. É a combinação destes aspectos que define as escolhas terapêuticas para cada paciente (**Quadro 3**), 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.

Quadro 1 - Classificação da gravidade da ASMA, adaptados de 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. <http://www.ginasthma.org>¹

A atropina (um anticolinérgico) é um dos medicamentos de uso mais antigo no tratamento da asma, é bem absorvido pela mucosa gastrointestinal e, na circulação sistêmica, penetra a barreira hematoencefálica. Assim, ela tem vários efeitos colaterais sistêmicos que limitam sua utilidade clínica¹⁶. Na década de 1970, renovou-se o interesse no uso de anticolinérgicos, dada a necessidade de desenvolvimento de alternativas à terapia com agentes beta-agonistas. A descoberta de alternativas menos tóxicas à atropina levou ao seu uso mais amplo na prática clínica. Estas alternativas são os compostos quaternários de amônia, solúveis em água, mal absorvidos, e quando são administrados por inalação, causam menos efeitos colaterais sistêmicos. Inicialmente os de curta duração, considerados não-seletivos, como o brometo de ipratrópio e mais recentemente os de longa duração (LAMA), mais seletivos, como o tiotrópio¹⁶.

Para entender o mecanismo dos anticolinérgicos na asma é importante lembrar que a maioria da inervação autonômica das vias respiratórias humanas se origina no nervo vago. As inervações eferentes pós-ganglionares terminam nas glândulas submucosas, no músculo liso das vias aéreas, bem como nas estruturas vasculares¹⁶. A liberação de acetilcolina nos locais resulta em contração do músculo liso e liberação de secreções das glândulas submucosas estimuladas por meio de seus receptores muscarínicos. Medicamentos anticolinérgicos antagonizam a transmissão dos receptores muscarínicos, reduzindo a inibição ou tônus colinérgico e, portanto, reduzindo a broncoconstrição¹⁶.

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.

Quadro 2 - Definição de controle da asma por diferentes instrumentos (conforme as recomendações para o manejo da asma da SBPT, 2020)*.

Instrumento/Itens	Asma Controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
GINA Sintomas diurnos > 2 vezes por semana Despertares noturnos por asma Medicamento de resgate > 2 vezes por semana Limitação das atividades por asma	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
ACQ-7 Número de despertares noturnos/noite Intensidade dos sintomas Limitação das atividades por asma Intensidade da dispneia Sibilância (quanto tempo) Medicamento de resgate VEF ₁ pré-broncodilatador	≤ 0,75	0,75 a < 1,5	> 1,5
ACT Limitação das atividades por asma Dispneia Despertares noturnos por asma Medicamento de resgate Autoavaliação do controle da asma	≥ 20	15-19	≤ 15

*extraído de Pizzichini et al, 2020. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020¹⁸. GINA: Global Initiative for Asthma; ACQ-7: Asthma Control Questionnaire com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: Asthma Control Test – escore 0-5 por item. Obs: O ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicamento de resgate, é referido como ACQ-5.

Quadro 3 - 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 SABA (ou seja, sem CI) não é recomendado
Sintomas infrequentes- menos de 2 vezes/mês	• Uso se necessário de doses baixas de CI+formoterol (evidência nível B). Outras opções incluem usar CI sempre que se fizer uso de SABA 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 SABA (evidência nível A); ou • Conforme necessário doses baixas de CI+formoterol (evidência nível A). Outras opções incluem LTRA (menos efetivo que CI- evidência nível A), ou a cada vez que usar CI usar também SABA, combinados ou em dispositivos separados (evidência nível B). Considere a probabilidade de aderência ao medicamento de manutenção se o tratamento de resgate envolver SABA.
Sintomas relevantes de asma quase todos os dias; ou acordar devido à crise de asma	• Dose baixa de CI+SABA 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 ,

1 ou mais vezes por semana, especialmente se existem fatores de risco.	•Dose média de CI associada ao uso se necessário de SABA (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+SABA (evidência nível D)
Antes de começar o tratamento de controle inicial/primário	
<ul style="list-style-type: none"> • 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	
<ul style="list-style-type: none"> • Revise o paciente após 2-3 meses, ou antes conforme necessidade/gravidade clínica • Após alcançar um bom controle por 3 meses tentar desescalar o uso de medicamentos –mais detalhes no GINA 2020. 	

*Adaptação do original publicado pela GINA (www.ginasthma.org)¹. Obs: CIS- corticosteróides inalatórios; SABA- Beta2agonistas de curta ação; LTRA- antagonistas de receptores de leucotrienos; LABA- Beta2agonistas de longa ação; COs: corticosteroides orais; BDP- beclometasona dipropionato; HDM-ITSL- imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); IL- interleucina.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Asma¹⁵ foi aprovado em 2013, seguindo a Portaria nº 1.317 publicada em 25 de novembro de 2013¹⁷. Neste protocolo foram definidos os tratamentos de início e de manutenção da asma de acordo com a classificação de intermitente ou persistente, subdividida em leve, moderada ou grave e grau de controle da doença (**Quadros 4 e 5**)¹⁵.

Quadro 4 - Tratamento da asma. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para gravidade, PCDT Asma 2013.

Classificação inicial da gravidade	Conduta farmacológica
Intermitente	Beta Agonistas de Curta Duração. Para alívio Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade.
Persistente leve	Corticosteroide Inalatório em dose média. Para alívio, Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade.
Persistente moderada	Corticosteroide Inalatório em dose média a alta. Para alívio, Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade.
Persistente grave	Corticosteroide inalatório em dose alta. Para alívio, Beta Agonistas de Curta Duração conforme necessidade. Associar Beta Agonista de Longa Duração 1-2 vezes ao dia.
Exacerbação	Considerar curso de Corticosteroide Oral por cerca de 7 dias, mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica anti-inflamatória com Corticosteroide Inalatório. Beta Agonistas de Longa Duração não devem ser usados para tratar crises graves.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)¹⁵

Quadro 5 - Tratamento de manutenção da asma, baseado no controle, PCDT de Asma, 2013.

Avaliação do controle	Conduta farmacológica
Asma controlada	Manter tratamento; considerar redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses (mínimo 6 meses de controle se asma moderada ou grave), iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos: -se CI associado com LABA, reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado; - se CI em dose elevada, reduzir para dose média.
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/má técnica inalatória, iatrogenia, exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar medicamentos controladores da seguinte forma: Se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos, ou adicionar LABA 1-2 vezes/dia;

	Se CI com LABA em uso regular, as seguintes opções são recomendadas, podendo ser empregadas de forma isolada ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - utilizar LABA também para alívio; - corticoterapia oral em dose mínima efetiva.
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação. Considerar como asma não controlada.

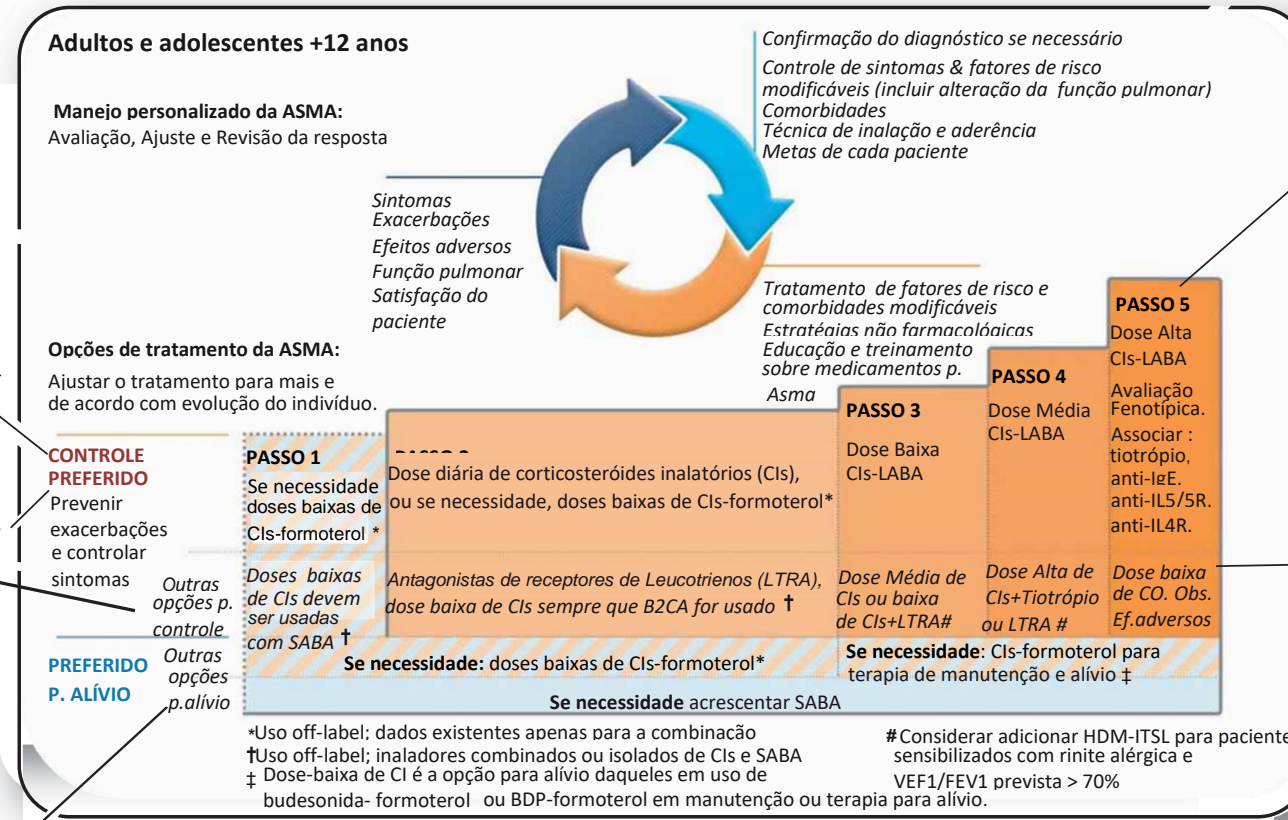
Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)¹⁵

No entanto, desde a publicação deste PCDT, houve várias mudanças em relação a aspectos como as terapias disponíveis para o tratamento da asma. A diretriz da *Global Initiative for Asthma* (GINA) utilizada¹⁸ no referido protocolo clínico¹⁵ já sofreu inúmeras atualizações e neste período a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia– SBPT publicou também uma atualização da diretriz sobre o manejo da asma, em janeiro de 2020¹⁹. Entretanto, um aspecto central, mantido desde a diretriz GINA de 2010¹⁸ é a categorização do tratamento da asma em cinco etapas ou passos, que levam em conta a gravidade e a resposta às intervenções instituídas (Figura 1). Porém na versão de 2019 do GINA¹ foi definida uma alteração no manejo da asma, considerada tão relevante, que foi publicada em separado naquele ano, na forma de editorial²⁰: os SABA deixaram de ter seu uso recomendado de forma isolada no tratamento da asma de adolescentes e adultos²⁰ devido aos sérios riscos associados ao uso isolado destes medicamentos^{21,22}. Somado a isso, grandes ECRs demonstraram que na asma leve o uso de CIs em doses baixas reduz exacerbações graves em quase 50%, além de controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida^{23,24}—quadro 4 e figura 1. Essa nova e importante recomendação, dentre outras, não está contemplada no PCDT de Asma de 2013 por ser posterior à elaboração do mesmo.

Por outro lado, a incorporação de terapias novas, como os LAMA e os anticorpos monoclonais com alvo na IgE humana ou na IL5, como parte do arsenal de tratamento da asma grave, para aqueles casos que não atingem um controle adequado estão incluídas na proposta terapêutica da GINA (quadro 4). Estes medicamentos têm seu uso recomendado¹, respectivamente como parte dos ‘passos 4 e 5’ (os LAMA); e como parte do ‘passo 5’ (os imunobiológicos) em associação com outros tratamentos já consagrados como padrão: corticosteroide inalatório, corticosteroide sistêmico e LABA. A **Figura 1** apresenta detalhadamente a terapia recomendada para cada nível de gravidade²⁵ da asma, de acordo com a GINA 2019¹. Atualmente, dentre as opções utilizadas no tratamento da asma, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde os seguintes medicamentos:

- Corticosteroides inalatórios (CI): beclometasona e budesonida;
- Beta 2-agonistas de longa ação (LABA): formoterol e salmeterol;
- Beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA): fenoterol e salbutamol;
- Corticosteroides inalatórios (CI): beclometasona e budesonida;
- Corticosteroides orais (CO): prednisona e prednisolona;
- Associação de CI + LABA: formoterol + budesonida.

Outras opções terapêuticas, como o tiotrópio ou os novos anticorpos monoclonais não estão disponíveis no SUS.



B2CD não é opção preferida para alívio dos sintomas devido ao risco do seu uso isolado, mesmo quando há aderência baixa ao uso

Figura 1 - Estratégia de tratamento de asma para adolescentes e adultos, segundo GINA, 2019.

* adaptado a partir do original publicado em *the Global Initiative for Asthma* (GINA) 2019. <http://www.ginasthma.org>¹

Obs: Cls: corticosteróides inalatórios; SABA: Beta2agonistas de curta ação; LTRA: antagonistas de receptores de leucotrienos; LABA: Beta2agonistas de longa ação; COs: corticosteroides orais; BDP: beclometasona- dipropionato; HDM-ITSL: imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); VEF1/FEV1: volume expiratório forçado em 1 s; IL: interleucina. Adaptação do original publicado pela GINA (www.ginasthma.org).

5. TECNOLOGIA

5.1. Ficha técnica

Quadro 6 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	tiotrópio
Nome comercial	Spiriva Respimat® (Quadro 8)
Apresentação	Solução para inalação 2,5 mcg por dose liberada (puff): frasco de 4 mL (60 doses liberadas (60 puffs) que equivalem a um mês de tratamento) acompanhado do inalador RESPIMAT.
Detentor do registro	Boehringer Ingelheim
Fabricante	Patheon Pharmaceuticals Inc. (EUA) ou Aesica Queenborough Ltd. (Reino Unido)
Indicação aprovada na Anvisa	a) o tratamento de manutenção de pacientes com DPOC (incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar), para o tratamento da dispneia associada, melhora da qualidade de vida e redução das exacerbações; b) tratamento adicional de manutenção para melhora dos sintomas da asma, qualidade de vida e redução das exacerbações em pacientes adultos com asma grave em tratamento com corticosteroides inalatórios e agonistas beta adrenérgicos de longa duração e que permaneçam sintomáticos.
Indicação proposta	Controle da asma persistente moderada a grave, não controlada com associação de dose moderada a alta de CI + LABA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 2 doses (2 jatos) consecutivas 1 vez ao dia. Duração do tratamento e ajustes de dose: Por se tratar de medicamento indicado para uso no tratamento de manutenção de uma doença crônica não existe um período definido de uso deste. O tempo de utilização dependerá da resposta do paciente ao uso deste.
Patente	PI 0609295-0 A2 (Data de depósito em 21/04/2006) e PI 0620886-0 A2 (Data de depósito em 22/12/2006)

Quadro 7 - Características do tiotrópio.

Medicamento	Nome comercial	Fabricante	Características	Apresentações disponíveis no Brasil	Dose recomendada	Ano de licenciamento no Brasil*#	Licenciamento no exterior
Tiotrópio	Spiriva Respimat [®]	Boeinger Ingelheim	Antimuscarínico de longa duração (anticolinérgico), específico para receptores M1 a 5	Solução para inalação 2,5 mcg por dose liberada (jato): frasco de 4 mL (60 doses), acompanhado do inalador RESPIMAT	2 doses liberadas (2 jatos) consecutivas, uma vez ao dia.	2002	Tiotrópio-FDA 2004, Spiriva Respimat para asma 2017; Tiotrópio-EMA 2003, Spiriva Respimat para asma 2014; Tiotrópio para DPOC-a Health Products and Food Branch (HPFB) of Health Canada-2005, Spiriva Respimat para asma 2016.

*Nota: Registro dos medicamentos: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados> (consultado em 30/03/2020)

Existe registro de 2019 de Spiolto[®] que se trata do ipratrópio combinado com olodaterol, por ser uma combinação, não será aqui abordado.

5.2. ALTERNATIVAS

Dentro da mesma classe farmacológica (LAMA), existem no Brasil o glicopirrônio e o umeclidínio, licenciados, porém, apenas para DPOC. Como mencionado no quadro 6, existe também uma combinação de tiotrópio com olodaterol registrada no país, mas por tratar-se de uma combinação fixa e registrada para uso em DPOC, não será aqui analisada.

Em relação ao tratamento da asma, de forma global, como já foi mencionado no item 4.3 é multidisciplinar e o uso desta classe de medicamentos vem a ser uma opção em casos graves e mal controlados de asma (figura 1), ressalta-se, no entanto, que estes medicamentos são sempre utilizados em adição a outras terapias para a ASMA. De acordo com a GINA¹, nos passos 4 e 5 do tratamento (**Figura 1**), onde estão colocados estes medicamentos, as opções seriam respectivamente: no passo 4 inibidores de leucotrienos (LTRA), como o montelucaste; e no passo 5 a adição de inibidores de IL-5, de inibidores de IgE humana ou de IL-4.

Segundo a última bula aprovada pela ANVISA²⁶, os eventos adversos, contraindicações e precauções para o tiotrópio são apresentados a seguir.

Eventos adversos:

Muitos dos efeitos indesejáveis listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de SPIRIVA RESPIMAT®. As reações adversas foram identificadas a partir de dados obtidos de estudos clínicos e de relatos espontâneos durante o uso do medicamento após sua comercialização. A base de dados proveniente de estudos clínicos para DPOC inclui 3.282 pacientes tratados com SPIRIVA RESPIMAT® em 7 estudos clínicos controlados com placebo, com períodos de tratamento variando entre 4 semanas a um ano, com 2.440pacientes/ano expostos ao tiotrópio. A base de dados proveniente de estudos clínicos para asma inclui 1.256 pacientes tratados com tiotrópio em 6 estudos clínicos controlados com placebo, com períodos de tratamento variando entre 12 semanas a 1 ano, dos quais 705 pacientes/ano foram expostos. – Reação comum (1/100 e <1/10): boca seca. – Reações incomuns (1/1.000 e < 1/100): tontura, dor de cabeça, tosse, faringite, disfonia, candidíase orofaríngea, constipação, erupção cutânea (rash), prurido, retenção urinária, disúria. – Reações raras (1/10.000 e < 1/1.000): insônia, edema angioneurótico, glaucoma, aumento da pressão intraocular, visão borrada, fibrilação atrial, palpitações, taquicardia supraventricular, taquicardia, epistaxe, broncoespasmo, laringite, disfagia, refluxo gastroesofágico, glossite, gengivite, cárie dental, urticária, infecção e úlcera cutânea, pele seca, infecção do trato urinário. – Reações com frequência desconhecidas: desidratação, estomatite, sinusite, obstrução intestinal inclusive íleo paralítico, náusea, edema articular, hipersensibilidade (inclusive reações imediatas) e reação anafilática.

Por ser um medicamento que possui nova indicação terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Contraindicações e precauções:

SPIRIVA RESPIMAT® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados, por exemplo, ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

A administração de SPIRIVA RESPIMAT® em crianças não é recomendada pelo fato de não haver estudos que comprovem até o momento, a segurança e eficácia do medicamento para esta faixa etária.

SPIRIVA RESPIMAT® é um broncodilatador de manutenção com dosagem única diária e não deve ser utilizado para o tratamento inicial de episódios agudos de broncoespasmo ou para o alívio de sintomas agudos. Em caso de exacerbação, um beta-2-agonista de ação rápida deve ser usado.

SPIRIVA RESPIMAT® não deve ser usado como primeira linha para o tratamento da asma. Pacientes asmáticos devem ser orientados a continuar com a terapia anti-inflamatória, por exemplo, corticosteroides inalatórios (CIs), sem alterá-la após a introdução de SPIRIVA RESPIMAT®, mesmo quando os sintomas melhorarem. Reações de hipersensibilidade imediata podem ocorrer após a administração de SPIRIVA RESPIMAT® solução para inalação. Assim como outros fármacos anticolinérgicos, SPIRIVA RESPIMAT® deve ser utilizado com cuidado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou obstrução do colo vesical. Medicamentos inalatórios podem provocar broncoespasmo induzido por inalação.

Assim como todos os fármacos excretados predominantemente por via renal, a administração de SPIRIVA deve ser monitorada cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal (depuração de creatinina ≤ 50 mL/min). Os pacientes devem ser orientados quanto à administração correta de SPIRIVA RESPIMAT®. Deve-se ter cuidado para evitar o contato do fármaco com os olhos. Dor ou desconforto nos olhos, visão embaçada, visão com halos ou imagens coloridas, associadas a olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntival e edema da córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Em caso de aparecimento da combinação de quaisquer destes sintomas, os pacientes devem procurar um especialista imediatamente. Colírios de soluções mióticas não são considerados um tratamento efetivo.

5.3. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Não houve uma proposta do fabricante do medicamento sobre preço para incorporação, pois a avaliação aqui apresentada originou-se nas discussões para atualização do PCDT de Asma vigente. Consideramos a proposta de preço enviada pelo fabricante no relatório técnico nº 585 da Conitec de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

No **Quadro 8** são apresentados os preços registrados na Câmara de Regulação de Medicamentos/CMED²⁷, para a apresentação solução para inalação, frasco com 60 doses (Spiriva Respimat®), correspondendo a ICMS de 18%; e os identificados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais/SIASG, acessada por meio do Banco de Preços em Saúde²⁸, em 26 janeiro de 2021.

Quadro 8 - Preços do tiotrópio segundo CMED e SIASG.

Apresentação	SIASG (compras públicas federais) *	PMVG**	Preço relatório nº 585 da Conitec ***
TIOTRÓPIO 2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + INALADOR	R\$ 213,90	R\$ 219,46	R\$ 126,14

*Menor valor de compra registrado na base do Banco de Preços em Saúde (BPS) feita estado de Santa Catarina, em 15/05/2020, na modalidade pregão. Considerado período de busca entre 26/01/2020 a 25/01/2021. ** Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 04/01/2021. *** 45% sobre o Preço Fábrica sem impostos de R\$229,34

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

6.1. ESTRATÉGIAS DAS BUSCAS NA LITERATURA

Este relatório foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tiotrópio no tratamento da asma moderada e grave refratária.

A fim de guiar a elaboração desse PTC foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pela pergunta PICO descrita no **Quadro 9** (abaixo).

Quadro 9 - Pergunta PICO.

P	Pacientes adultos e crianças (acima de 6 anos) com asma moderada e grave, não controlada com associação de dose moderada a alta de CI + LABA.
I	dose moderada a alta de CI + LABA + tiotrópio
C	dose moderada a alta de CI + LABA + placebo
O	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, ACQ5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ AQLQ, AQLQ(S)+12), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral. Eventos adversos (segurança)
Tipos de estudos	ECR e revisões sistemáticas (seguidas de meta-análise ou estudos de custo-efetividade).

ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ5- Asthma Control Questionnaire, GINA Global Initiative for Asthma, JACQ (Juniper **Asthma Control Questionnaire**), SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older.

Pergunta: Quais as evidências de eficácia e segurança sobre o uso do tiotrópio no tratamento da asma moderada e grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA, com ou sem corticoide sistêmico.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline- via PubMed, Embase, Lilacs e Cochrane library.

As estratégias de busca empregadas para cada base de dados estão discriminadas no **Quadro 10**. A data final das buscas foi 30 de agosto de 2020.

O principal critério de inclusão dos estudos, previamente estabelecido, foi que deveria tratar se de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas (seguidas de meta-análise ou estudos de custo-efetividade).

Foram definidos *a priori* sete desfechos como sendo de relevância para este PTC. A definição destes desfechos e dos critérios de relevância foi feita em reunião envolvendo especialistas da área e representantes de associação de pacientes.

Os desfechos para ambos os medicamentos foram:

1.Exacerbações;

2.Controle dos sintomas (ACT- Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items, ACQ-IA Asthma Control Questionnaire Interviewer-administered, JACQ Juniper Asthma Control Questionnaire);

3.Qualidade de vida (SGRQ- St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ- Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older);

4.Hospitalizações;

5.Função pulmonar;

6.Redução de corticoide oral;

7.Efeitos adversos.

Quadro 10 - Buscas sobre tiotrópio em asma nas diversas bases de dados (30 de agosto de 2020).

Base	Estratégia de Busca	Artigos Localizados (n)
<p>Medline (via PubMed)</p>	<p>((("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) OR "asthma"[MeSH Terms]) AND (("tiotropium bromide"[MeSH Terms] OR ("tiotropium"[All Fields] AND "bromide"[All Fields]) OR "tiotropium bromide"[All Fields] OR "tiotropium"[All Fields]) OR "tiotropium bromide"[MeSH Terms]) AND (((("budesonide"[MeSH Terms] OR "budesonide"[All Fields]) OR "budesonide"[MeSH Terms]) AND (("formoterol fumarate"[MeSH Terms] OR ("formoterol"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[All Fields] OR "formoterol"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[MeSH Terms])) OR (((glucocorticoid[All Fields] OR glucocorticoid[All Fields] OR glucocorticoid's[All Fields] OR glucocorticoidal[All Fields] OR glucocorticoidanalogon[All Fields] OR glucocorticoidbehandlung[All Fields] OR glucocorticoidcan[All Fields] OR glucocorticoidco[All Fields] OR glucocorticoidcombine[All Fields] OR glucocorticoidcytosol[All Fields] OR glucocorticoiddependent[All Fields] OR glucocorticoid[e] [All Fields] OR glucocorticoid[e]a[All Fields] OR glucocorticoid[e]influsse[All Fields] OR glucocorticoidemia[All Fields] OR glucocorticoiden[All Fields] OR glucocorticoid[e]o[All Fields] OR glucocorticoides[All Fields] OR glucocorticoidgabe[All Fields] OR glucocorticoidgebruik[All Fields] OR glucocorticoidhaltige[All Fields] OR glucocorticoidhormonen[All Fields] OR glucocorticoidi[All Fields] OR glucocorticoidic[All Fields] OR glucocorticoidinduced[All Fields] OR glucocorticoidinducible[All Fields] OR glucocorticoidinjectie[All Fields] OR glucocorticoidinjecties[All Fields] OR glucocorticoidinsufficienz[All Fields] OR glucocorticoidism[All Fields] OR glucocorticoidlike[All Fields] OR glucocorticoidmedikation[All Fields] OR glucocorticoidogenesis[All Fields] OR glucocorticoidogenic[All Fields] OR glucocorticoidok[All Fields] OR glucocorticoidos[All Fields] OR glucocorticoidreceptor[All Fields] OR glucocorticoidreceptoragonisten[All Fields] OR glucocorticoidregulated[All Fields] OR glucocorticoidremediable[All Fields] OR glucocorticoidresistant[All Fields] OR glucocorticoidresistenz[All Fields] OR glucocorticoidrezeptoraktivitat[All Fields] OR glucocorticoidrezeptoren[All Fields] OR glucocorticoidrezeptorkomplexen[All Fields] OR glucocorticoidrezeptorliganden[All Fields] OR glucocorticoidruckstanden[All Fields] OR glucocorticoids[All Fields] OR glucocorticoids'[All Fields] OR glucocorticoidsin[All Fields] OR glucocorticoidsinduced[All Fields] OR glucocorticoidsteroid[All Fields] OR glucocorticoidsteroids[All Fields] OR glucocorticoidstressschema[All Fields] OR glucocorticoidtherapie[All Fields] OR glucocorticoidwirksamen[All Fields] OR glucocorticoidwirkung[All Fields] OR glucocorticoidzufuhr[All Fields]) OR glucocorticoids[Pharmacological Action]) AND ("adrenergic beta-2 receptor agonists"[Pharmacological Action] OR "adrenergic beta-2 receptor agonists"[MeSH Terms] OR ("adrenergic"[All Fields] AND "beta-2"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "agonists"[All Fields]) OR "adrenergic beta-2 receptor agonists"[All Fields] OR "adrenergic beta 2 receptor agonists"[All Fields]) OR Adrenergic beta-2 Receptor Agonists[Pharmacological Action]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))</p>	<p>18</p>
<p>Embase</p>	<p>('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma') AND ('7beta [[hydroxybis (2 thienyl) acetyl] oxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide'/exp OR '7beta [[hydroxybis (2 thienyl) acetyl] oxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide' OR '7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide'/exp OR '7beta [hydroxybis (2 thienyl) acetoxy] 9, 9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriicyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide' OR 'ba 679 br'/exp OR 'ba 679 br' OR 'ba679 br'/exp OR 'ba679 br' OR 'braltus'/exp OR 'braltus' OR 'favynd'/exp OR 'favynd' OR 'gregal'/exp OR 'gregal' OR 'spiriva'/exp OR 'spiriva' OR 'spiriva handihaler'/exp OR 'spiriva handihaler' OR 'spiriva respimat'/exp OR 'spiriva respimat' OR 'srivasso'/exp OR 'srivasso' OR 'tiotropium'/exp OR 'tiotropium' OR 'tiotropium bromide'/exp OR 'tiotropium bromide' OR 'tiotropium bromide</p>	<p>21</p>

	<p>monohydrate'/exp OR 'tiotropium bromide monohydrate' OR 'tiotrus'/exp OR 'tiotrus' OR 'tiova rotacaps'/exp OR 'tiova rotacaps') AND ('assieme'/exp OR 'assieme' OR 'assieme mite'/exp OR 'assieme mite' OR 'assiememite'/exp OR 'assiememite' OR 'biresp spiromax'/exp OR 'biresp spiromax' OR 'budesonide plus formoterol'/exp OR 'budesonide plus formoterol' OR 'budesonide plus formoterol fumarate'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate' OR 'budesonide plus formoterol fumarate dihydrate'/exp OR 'budesonide plus formoterol fumarate dihydrate' OR 'budesonide, formoterol fumarate drug combination'/exp OR 'budesonide, formoterol fumarate drug combination' OR 'budesonide-formoterol'/exp OR 'budesonide-formoterol' OR 'budesonide/formoterol'/exp OR 'budesonide/formoterol' OR 'bufar'/exp OR 'bufar' OR 'bufar easyhaler'/exp OR 'bufar easyhaler' OR 'bufoler'/exp OR 'bufoler' OR 'bufoler easyhaler'/exp OR 'bufoler easyhaler' OR 'bufomix'/exp OR 'bufomix' OR 'bufomix easyhaler'/exp OR 'bufomix easyhaler' OR 'duo resp spiromax'/exp OR 'duo resp spiromax' OR 'duori'/exp OR 'duori' OR 'duori easyhaler'/exp OR 'duori easyhaler' OR 'fobuler'/exp OR 'fobuler' OR 'formoterol fumarate dihydrate plus budesonide'/exp OR 'formoterol fumarate dihydrate plus budesonide' OR 'formoterol fumarate plus budesonide'/exp OR 'formoterol fumarate plus budesonide' OR 'formoterol plus budesonide'/exp OR 'formoterol plus budesonide' OR 'formoterol-budesonide'/exp OR 'formoterol-budesonide' OR 'formoterol/budesonide'/exp OR 'formoterol/budesonide' OR 'gardette'/exp OR 'gardette' OR 'gardette forte'/exp OR 'gardette forte' OR 'gardette mite'/exp OR 'gardette mite' OR 'orbufox'/exp OR 'orbufox' OR 'orbufox easyhaler'/exp OR 'orbufox easyhaler' OR 'orest'/exp OR 'orest' OR 'orest easyhaler'/exp OR 'orest easyhaler' OR 'pulentia'/exp OR 'pulentia' OR 'pulmalio'/exp OR 'pulmalio' OR 'pulmelia'/exp OR 'pulmelia' OR 'pulmoton'/exp OR 'pulmoton' OR 'rilast'/exp OR 'rilast' OR 'rilast forte'/exp OR 'rilast forte' OR 'rilast forte turbuhaler'/exp OR 'rilast forte turbuhaler' OR 'rilast turbuhaler'/exp OR 'rilast turbuhaler' OR 'symbicort'/exp OR 'symbicort' OR 'symbiocort forte turbuhaler'/exp OR 'symbiocort forte turbuhaler' OR 'symbiocort forte turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler'/exp OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort mite turbuhaler' OR 'symbiocort rapihaler'/exp OR 'symbiocort rapihaler' OR 'symbiocort turbuhaler'/exp OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocort turbuhaler' OR 'symbiocortmite'/exp OR 'symbiocortmite' OR 'vyaler spiromax'/exp OR 'vyaler spiromax') AND ('glucocorticoid'/exp OR 'glucocorticoid' OR 'glucocorticoid drug'/exp OR 'glucocorticoid drug' OR 'glucocorticoids'/exp OR 'glucocorticoids' OR 'glucocorticoids, synthetic'/exp OR 'glucocorticoids, synthetic' OR 'glucocorticoidsteroid'/exp OR 'glucocorticoidsteroid' OR 'glucocorticosteroid'/exp OR 'glucocorticosteroid' OR 'glucocortoid'/exp OR 'glucocortoid' OR 'glycocorticoid'/exp OR 'glycocorticoid' OR 'glycocorticosteroid'/exp OR 'glycocorticosteroid') AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library*	(asthma OR Asthma, Bronchial) AND ("tiotropium bromide" OR tiotropium)*	5
LILACS	(asthma OR Asthma, Bronchial) AND ("tiotropium bromide" OR tiotropium)	2

* Em Cochrane Reviews

7. RESULTADOS DAS BUSCAS

O fluxograma da busca é apresentado na Figura 2, as principais características dos ECR e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) analisados no Quadro I (**Anexo 1**).

Foram encontrados na busca 46 artigos no total (somando-se todas as bases pesquisadas), após a fase de exclusão de dados duplicados restaram 42 artigos, destes foram excluídos delineamentos diversos daqueles de interesse, ensaios pré-clínicos ou que tratavam de outras patologias, após estas fases restaram 18 títulos: destes sete eram ECRs ³⁴⁻⁴⁰ já incluídos em uma RS de boa qualidade incluída no PTC, dois tratavam de combinações de tiotrópio com outros medicamentos que não LABA e corticosteroides e quatro tinham foco ou população diversa dos de interesse, outro aspecto relevante em relação a estes é que, com exceção de Kerstjens *et al* 2015³⁵ que incluiu exacerbação com necessidade do uso de corticosteroide, nenhum dos demais avaliou desfechos clínicos.

Restaram três ECRs ²⁸⁻³⁰ e duas revisões sistemáticas ^{31,32} (seguidas de meta-análise) que serão analisadas aqui neste PTC. O processo de identificação, *screening*, avaliação de elegibilidade e inclusão na análise final está representado no diagrama de Prisma (**Figura 2**).

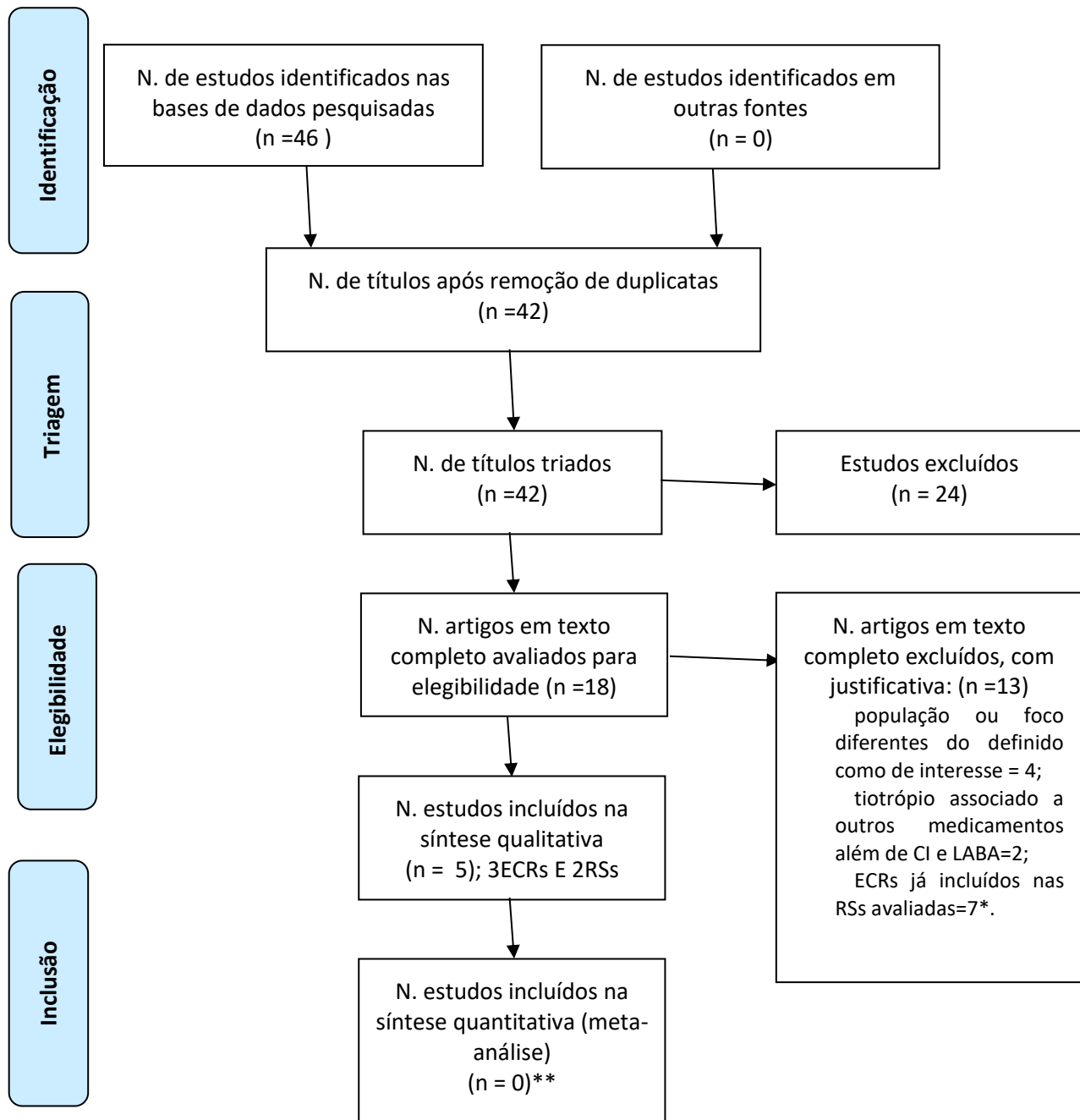


Figura 2 - Diagrama PRISMA (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

Terapia com Tiotrópio em Asma (moderada e grave).

*Referências de números 34 a 40. **Não foi realizada metanálise.

7.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS

As características gerais dos estudos avaliados na fase final estão sintetizadas no quadro I do anexo 1.

7.1.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS (ECRs)

Hoshino et al 2016²⁸ é um ECR paralelo e aberto cujo objetivo primário foi avaliar o efeito do tiotrópio na dimensão das vias aéreas em pacientes com asma e persistência dos sintomas apesar do uso de B2LD + CI como terapia de manutenção. Teve como objetivos secundários avaliar os efeitos do tiotrópio na inflamação das vias aéreas, na função pulmonar e na qualidade de vida. Foram 53 pacientes entre 20 e 75 anos. Os pacientes usaram LABA+CI por 4 semanas e, após, foram randomizados para um dos seguintes grupos: tiotrópio (5 mcg 1x/dia) + LABA (formoterol)+CI (budesonida) ou LABA+CI (budesonida). Sendo o tempo de seguimento total 48 semanas. Os pacientes incluídos tinham VEF1 entre 60 e 90% do valor previsto por 3 meses ou história de asma.

O mesmo autor, publicou em 2018 outro artigo²⁹ sobre tiotrópio em asma. Um ECR, de três braços, com o objetivo de comparar os efeitos do montelucaste e do tiotrópio na inflamação e remodelação das vias aéreas em pacientes com asma persistente que já estavam em tratamento com CI mais LABA. O estudo contou apenas com 87 pacientes, seguidos ao longo de 48 semanas, divididos em 3 grupos. Durante um período de 4 semanas, todos os pacientes receberam LABA +CI (budesonida+formoterol 18/640 mcg, 2 x ao dia). Após esta fase, os pacientes foram alocados para receber tratamento nos dos grupos: LABA +CI, SEM placebo; LABA +CI+tiotrópio 5 mcg 2 jatos, 1x ao dia e LABA+CI +montelucaste 10mg, VO, uma vez ao dia. Os 3 grupos recebiam β 2 de curta duração como resgate para uso quando necessário.

De Vogelberg et al 2018³⁰, realizaram um ECR, multicêntrico, paralelo, com 3 braços. Com 403 crianças entre 6 e 11 anos, randomizadas em três grupos (1:1:1): Tiotrópio 2,5 mcg, 2 puffs ao dia com LABA (formoterol) +CI; Tiotrópio 5mcg, 2 puffs ao dia com LABA+CI e Placebo+ LABA+CI. Os 3 grupos poderiam ter adição de LTRA e o tempo total de seguimento foi 48 semanas. O desfecho primário e a maioria dos secundários se relacionavam a parâmetros de função pulmonar, sendo: primário, o VEF1 após medicamento, na 24ª semana do estudo. E os secundários: VEF 1 na 48ª semana, VEF1 médio, CVF, ACQ-IA e segurança.

7.1.2. REVISÕES SISTEMÁTICAS (COM META-ANÁLISE)

Estudo de Kew et al 2016³¹ foi uma revisão sistemática com meta-análise, que teve as seguintes bases consultadas: *Cochrane Airways Review Group Specialised Register* (CAGR), ClinicalTrials.gov, WHO trials portal, utilizou ainda referências de outras revisões, contato com autores. Os critérios de elegibilidade foram: ECRs paralelos com pelo menos 12 semanas de duração comparando LAMA + LABA + CI vs. LABA + CI em adultos com asma. Foram incluídos estudos na forma de texto completo, resumos e estudos não publicados em que os desfechos primários fossem exacerbações com necessidade de uso de corticosteroides orais, uso de escalas validadas de controle da asma e eventos adversos graves. O objetivo geral foi avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI

em adultos nos quais a asma não era bem controlada com B2LD+CI. Foram incluídos 4 estudos duplo-cego, com 1197 participantes, estes tinham de vir usando a combinação LABA+CI e ter VEF1 médio de 55% do valor previsto (asma grave). Um dos 4 estudos foi desenhado para avaliar brometo de glicopirrônio, mas não foi incluído na análise. Os outros três avaliaram: LABA+CI + tiotrópio 5 mcg 1x/dia via RespiMat vs LABA+CI + placebo. Os desfechos foram exacerbações com necessidade de uso de corticosteroide oral, qualidade de vida (AQLQ), VEF1, controle da asma (ACQ), exacerbações com necessidade de hospitalização e eventos adversos.

Em 2019, Meng et al³² publicaram uma revisão sistemática seguida também de meta-análise, incluindo apenas ECRs. Os pacientes eram adultos e crianças com asma grave ou moderada e as intervenções aceitas eram terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide. Foi incluída apenas literatura em inglês. Foram incluídos no total 14 estudos com um número de 5074 participantes. O objetivo geral foi avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos quais a asma (moderada e grave) não era bem controlada com LABA+CI. Foram incluídos estudos com seguimento de 4 a 48 semanas. O desfecho primário foi VEF1 e os secundários foram *Peak flow* matinal, *Peak flow* noturno, Capacidade vital forçada (CVF) e efeitos adversos (no total e graves).

7.2. SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS POR DESFECHO

7.2.1. EXACERBAÇÕES

Em Hoshino et al 2018²⁹ as taxas de exacerbação observadas não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento com montelucaste e tiotrópio.

Na revisão de Kew et al³¹, os pacientes que receberam tiotrópio tiveram menos exacerbações com necessidade de corticosteroide oral do que aqueles que receberam LABA + CI, mas os ICs se sobrepuseram entre os grupos com e sem tiotrópio: OR 0,76; IC95% 0,57 a 1,02 (calculado com base em 2 ECRs, num total de 907 pacientes); ou seja, não houve significância estatística. Análises comparando o número de exacerbações por paciente em cada grupo (razão de taxas-RT) e o tempo até a primeira exacerbação (hazard ratio-HR) tiveram resultados semelhantes.

7.2.2. CONTROLE DOS SINTOMAS

Em Hoshino et al 2018²⁹, avaliou-se o escore ACQ-IA na 48ª semana. Os resultados obtidos foram: tiotrópio 5mcg=0,72± 0,06; tiotrópio 2,5mcg=0,75± 0,06 e placebo=0,82± 0,06. Não houve diferença significativa nas variações dos escores entre os diferentes grupos.

Vogelberg et al³⁰ também avaliaram o escore ACQ-IA. Na 24ª semana houve diferença entre o grupo Tiotrópio 5mcg e o placebo, porém esta diferença não se manteve ao longo do tempo. Na 48ª semana os valores foram: tiotrópio 5mcg=0,72±0,06; tiotrópio 2,5mcg=0,75±0,06 e placebo=0,82± 0,06. Não houve diferença significativa nas variações deste entre os grupos.

Na revisão de Kew et al³¹, na qual comparou-se LABA+CI + ACLD (brometo de tiotrópio 5 µg 1x/dia via RespiMat, na maioria dos casos) com. LABA+CI + placebo, houve um potencial benefício do tiotrópio para o controle

dos sintomas da asma, pelo questionário ACQ, uma média de diferença de 0,13; IC95% 0,23-0,02 (2 ECRs, n=907 pacientes). Essa diferença não foi clinicamente significativa (pois apenas mudanças a partir de 0,5 na pontuação do escore são consideradas clinicamente relevantes).

7.2.3. QUALIDADE DE VIDA.

Em Hoshino et al 2016²⁸ a análise do AQLQ revelou escores significativamente melhores para sintomas e emoções no grupo tiotrópio (diferenças médias nos sintomas 0,5 + 1,0, p =0,022 e emoções 0,4 +1,0, p =0,050). Não houve melhora nos escores AQLQ no grupo tratado com LABA+CI sem tiotrópio. A diferença no escore de sintomas entre os grupos foi estatisticamente significativa (p <0,05). Em Hoshino et al 2018²⁹, as medidas de AQLQ não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Também na revisão de Kew 2016³¹, em relação à qualidade de vida, não houve melhores resultados para tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ (diferenças médias= 0,09; IC95% - 0,03 a 0,20); para este desfecho foram 2 ECRs, somando um n de 907 pessoas; o resultado desta evidência foi considerado de alta qualidade.

7.2.4. HOSPITALIZAÇÕES.

Este desfecho foi avaliado apenas na meta-análise de Kew et al 2016³¹. Exacerbações com necessidade de admissão hospitalar foram muito raras para mostrar se o tiotrópio trouxe algum benefício. Para exacerbação com hospitalização a OR= 0,68; IC95% 0,34-1,38 (3 ECRs e 1.191 pacientes). Foram poucos os eventos observados por grupo de tratamento, o que pode vir a ter influenciado os achados.

7.2.5. FUNÇÃO PULMONAR

Hoshino et al 2016²⁸, o uso do tiotrópio resultou numa melhora do VEF1 previsto (72,8 ±10,0% vs 76,0 ±10,0%, p =0,048) ao final do estudo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos índices de função pulmonar nos pacientes tratados sem tiotrópio. Na comparação entre os grupos tiotrópio e controle (sem tiotrópio) houve uma diferença significativa no VEF1 previsto entre estes grupos (p= 0,006), mas não no VEF1 médio (50±14,6 vs 34,8±15,9; p=0,057).

Em Hoshino et al 2018²⁹ houve aumento significativo da CVF (p <0,05), VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,01) naqueles que utilizaram tiotrópio, comparados ao 'baseline'. As diferenças nos parâmetros espirométricos entre os pacientes tratados com montelucaste mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI, e entre pacientes tratados com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foram significativas.

Vogelberg et al 2018³⁰ aferiram as diferenças médias dos grupos de tratamento, se comparados ao placebo: tiotrópio 5 mg= 164 mL (IC95% 103-225; P < 0,001) e tiotrópio 2.5 mg= 170 mL (IC95%, 108-231; P < 0,001). Na semana 48, o VEF1 por grupo foi: tiotrópio 5mcg= 337±30; tiotrópio 2,5mcg=365±31 e placebo 266±32. As diferenças

médias de VEF1 entre os grupos de 5mcg e 2,5 mcg com o placebo foram, respectivamente: 99 ± 36 , $p=0,006$ e 71 ± 36 , $p=0,048$.

Na revisão de Kew et al 2016³¹, os pacientes que usaram tiotrópio tiveram melhora da função pulmonar, expressada pelo VEF1 (pré BD), com uma diferença média de 0,07 com IC95% 0,03-0,11 (3 ECRs, $n=1.191$), evidência de alta qualidade. Porém esta variação entre 30 e 110mL de VEF1 não tem uma correlação clínica evidente e adicionalmente a variabilidade da VEF1 medida por sessão, segundo alguns autores pode chegar até 0,12L. Em Meng et al³² foram significativas as alterações no peak-flow e VEF1 com a introdução do tiotrópio (para este último a diferença média entre os grupos foi de 1,90, IC 95%: 0,87–2,92). Porém para a CVF não foram encontradas diferenças entre os grupos.

7.2.6. REDUÇÃO DO CORTICOIDE ORAL

Nenhum dos artigos analisados avaliou este desfecho.

7.2.7. EFEITOS ADVERSOS

Em Hoshino et al 2016²⁸ a incidência de efeitos adversos (EAs) foi semelhante entre os grupos. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite, bronquite, piora da asma, gastroenterite e cefaleia. No entanto, três pacientes descontinuaram o estudo após receberem tiotrópio devido à ocorrência de eventos adversos (dois pacientes com tosse e um paciente com boca seca e secreção nasal). Uma população menor de pacientes relatou exacerbações de asma no grupo com tiotrópio (13,5%) do que no grupo sem tiotrópio (16,8%). Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado a medicamentos.

No estudo de Hoshino et al 2018²⁹, na comparação dos grupos: montelucaste oral (10 mg) uma vez ao dia e LABA+CI; tiotrópio inalatório 5 mcg) uma vez ao dia e LABA+CI (sem placebo associado) tanto o montelucaste, quanto o tiotrópio foram bem tolerados e não houve efeitos adversos sérios relacionados a estes medicamentos. Os efeitos adversos mais frequentes associados a estes dois medicamentos foram candidíase oral, dor de garganta, tosse e desconforto laríngeo. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a efeitos adversos.

Por sua vez em Vogelberg et al 2018³⁰ os efeitos adversos mais frequentes foram exacerbação da asma, nasofaringite e IVAS. As frequências de efeitos adversos por grupo foram: tiotrópio 5mcg-60,7%; tiotrópio 2,5mcg 63,7% e placebo 67,9%.

Em Kew et al 2016³¹, em relação a eventos adversos graves no grupo que recebeu tiotrópio, os resultados foram inconsistentes e houve muita heterogeneidade: OR 0,60; IC95% 0,24 a 1,47; $I^2 = 76\%$, sendo 3 ECRs com 1.197 pacientes. A evidência foi classificada como de baixa qualidade. Os pacientes que usaram tiotrópio tiveram menos chance de apresentar eventos adversos não graves (representados por agudização e complicações da asma) se comparados ao placebo: OR 0,7; IC95% 0,52 a 0,94— 3 ECRs e $n=1.197$.

7.3. LIMITAÇÕES

Dentre os estudos primários, apenas Hoshino et al 2018²⁹ avaliou desfechos clínicos. A revisão sistemática seguida de meta-análise de Kew et al 2016³¹ também avaliou desfechos clínicos (exacerbações e exacerbações com hospitalização). Porém, nestes dois estudos, não houve significância. Deve-se considerar a possibilidade deste fato se dever ao pequeno número de eventos clínicos que ocorreram nos referidos estudos.

Hoshino et al 2016²⁸, teve uma amostra de apenas 53 pacientes. O braço com LABA+CI não teve um placebo associado. Hoshino et al 2018²⁹, também contou com uma amostra pequena (apenas 87 pacientes totais, sendo a soma grupo com tiotrópio e placebo apenas 59) e não utilizou um placebo no grupo que não tinha tratamento adicional 'ativo'.

Vogelberg et al 2018³⁰: os grupos foram Tiotrópio 2,5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI, Tiotrópio 5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI ou Placebo+ LABA+CI. O uso de LTRA foi permitido em todos estes três grupos. Um aspecto importante é que o uso de LABA não era regra entre aqueles que entraram no estudo, pelo contrário, apenas cerca de 1/3 utilizam este medicamento. Respectivamente no grupo de 5 mcg-15,6%; 2,5mcg-23% e placebo 15,3%. Já em relação ao uso de LTRA três meses antes do início do estudo a porcentagem de utilização era de: 5mcg-29,6%; 2,5-36,6% e placebo 25,5%. Não foi informado pelos autores, quanto paciente por grupo utilizavam concomitantemente as duas classes de medicamentos (LABA e LTRA), para estas as medicações os autores também não fornecem informações sobre ajustes de dose destes, acréscimo ou ainda variações ao longo do estudo, apenas são apresentadas as porcentagens de uso ao final. Não houve tratamento estatístico informado para estes que usavam estas medicações.

Kew et al³¹ os autores tiveram como limitação principal a pequena quantidade de estudos disponíveis para a análise, porém a amostra total de pacientes avaliados situou-se em torno de 1200 casos.

Meng et al³² as limitações mais relevantes deste trabalho foram o fato de terem incluído apenas língua inglesa, terem utilizado estudos com um seguimento tão curto quanto 4 semanas e a não inclusão de desfechos clínicos como exacerbações e hospitalizações.

7.4. METANÁLISE DE DADOS DA LITERATURA INCLUÍDA

Não foi feita uma nova meta-análise com os dados encontrados na literatura. Ao analisar a revisão Cochrane com meta-análise de Kew et al³⁷ esta foi considerada de boa qualidade metodológica, tendo ainda contemplado todos os desfechos de interesse (exceto redução no uso de corticosteroide, não foi avaliado nos estudos encontrados).

A qualidade da evidência para os desfechos exacerbações, função pulmonar, qualidade de vida, sintomas e efeitos adversos foi alta (Quadro 12, item 7.5 a seguir) na referida revisão.

Já o desfecho clínico exacerbação com necessidade ida ao hospital (em emergência ou para hospitalização), teve uma qualidade moderada no GRADE e não obteve significância na análise estatística. Considerou-se a realização de meta-análise para estes dois desfechos, porém a adição dos dados de Hoshino et al²⁹ com uma amostra de 59 indivíduos, frente aos cerca de 900 já analisados em Kew et al³¹ tinha uma baixa probabilidade de alterar aos achados

da supracitada meta-análise da Cochrane.

Ainda assim, no intuito de dirimir qualquer dúvida foram feitas meta-análises para os dois desfechos (exacerbações e hospitalizações) no Review Manager 5.4, sem que houvesse mudança nos achados, como o previsto. Por todos os estes, não se julgou necessário a realização de uma meta-análise ‘própria’ para as evidências analisadas. Na **Figura 3** (abaixo) encontra-se a representação da análise realizada, para o desfecho exacerbações.

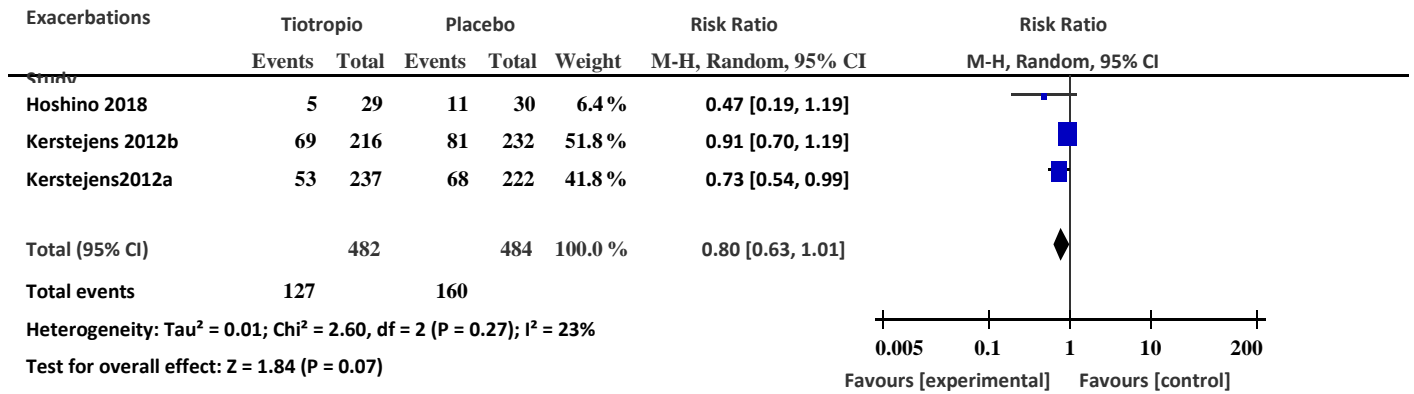


Figura 3 - Gráfico Forest-Plot: exacerbações, comparação Tiotrópio + LABA + CI vs LABA+CI.

7.5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os ECR incluídos neste PTC foram avaliados por meio da ferramenta da Cochrane ROB2 (Hoshino et al 2016²⁸, Hoshino et al, 2018²⁹ e Vogelberg et al, 2018³⁰) e as revisões sistemáticas por meio da AMSTAR e do ROBIS (Kew et al, 2016³¹ e Meng et al, 2019³²). Os resultados destas avaliações estão representados, respectivamente, na **Figura 4** e **Quadro 11**, ambos abaixo.

Dos três ECRs selecionados com o uso do medicamento tiotrópio, um apresentou um risco de viés baixo e, portanto, qualidade da evidência alta e dois deles foram classificados como tendo risco de viés incerto e, portanto, qualidade moderada. Em relação às revisões sistemáticas (**Quadro 12**) uma delas apresentou uma qualidade alta (Kew et al, 2016³¹) e a outra de qualidade moderada (Meng et al, 2019³²).

Intention-to-treat

Study ID	Experimental	Comparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Hoshino et al 2016	Tiotropio ad	SOC	+	!	+	+	+	!
Hoshino et al 2018	Tiotropio ad	SOC	+	!	+	+	+	!
Vogelberg et al 2018	Tiotropio ad	SOC	+	+	+	+	+	+

D1	Randomisation process	_____
D2	Deviations from the intended interventions	_____
D3	Missing outcome data	_____
D4	Measurement of the outcome	_____
D5	Selection of the reported result	_____

Figura 4 - Tiotrópio- avaliação da qualidade metodológica dos ECRs incluídos na fase de análise.

- + -Risco de viés baixo
- ! -Risco de viés incerto

Quadro 11 - Avaliação Da Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas incluídas na fase de análise.

Referência	AMSTAR 2	ROBIS
Kew et al, 2016	Revisão de alta qualidade	Risco de viés- Não/No
Meng et al, 2019	Revisão de qualidade moderada	Risco de viés- Provavelmente Não/Probably No

Quadro 12 - Qualidade da evidência avaliada por desfecho (desfechos da revisão de Kew et al).

Certainty assessment							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Tiotrópio		Risco com placebo	Diferença de risco com Tiotrópio

Exacerbações [com necessidade de corticosteróide via oral- ao menos 1x. *Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

907 (2 ECRs)	Não grave	não grave	não grave	Não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	150/453 (33.1%)	124/454 (27.3%)	OR 0.76 (0.57 para 1.02)	331 por 1.000	58 menos por 1.000 (de 111 menos para 4 mais) ^b
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---------------	--

Controle dos Sintomas [ACQ. *Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

907 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença média (DM) do escore entre os grupos 0.13 pontos a menos nos que usaram tiotrópio (variação entre 0.23 menor para 0.02 menor) ^{b*} Essa diferença não é considerada clinicamente significativa (pois é inferior a mudanças de 0,5 pontos no escore ACQ).				
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	---	--	--	--	--

Qualidade de Vida [AQLQ. *Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

907 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença média (DM) do escore entre os grupos 0.09 pontos a mais nos que usaram tiotrópio (0.03 menor para 0.2 mais alto) ^{b-} Não houve melhora com o tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ				
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--	--	--	--	--

Hospitalizações [*Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

1191 (3 ECRs)	não grave	grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ ^a MODERADA	25/595 (4.2%)	18/596 (3.0%)	OR 0.68 (0.34 para 1.02)	42 por 1.000	13 menos por 1.000
---------------	-----------	-------	-----------	-----------	--------	-------------------------------	---------------	---------------	------------------------------------	--------------	---------------------------

										1.38)		(de 27 menos para 15 mais) ^b
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------	--	---

Função Pulmonar- VEF1 [*Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

1191 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Houve uma diferença média de 0.07 L entre os grupos (entre 0.03 a 0.11L a mais naqueles que usaram tiotrópio) ^b .				
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--	--	--	--	--

Redução do corticosteroide - não relatado

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Efeitos adversos – total [*Kew et al] (seguimento: variação 12 semanas para 48 semanas)

1197 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	417/513 (81.3%)	515/684 (75.3%)	RR 0.70 (0.52 para 0.94)	813 por 1.000	60 menos por 1.000 (de 120 menos para 10 menos) ^b
------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	--------------------	--------------------	------------------------------------	---------------	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio
Legendas

a. Considerou-se que nos estudos incluídos, a frequência do evento foi baixa.

b. ajustado para peso dos estudos e tempo de acompanhamento

Quadro 13 - Características sumárias dos 7 ECRs, incluídos na fase de elegibilidade, mas não incluídos na fase final de análise e extração de dados, por já estarem incluídos em ao menos uma das RSs analisadas (Kew et al e Meng et al).

Artigo	Características	Desfechos
Fardon et al, 2005. ³⁴	18 pacientes adultos. ECR com cross-over- Estudo randomizado, controlado por placebo, duplo cego, cruzado (crossover). 4 semanas de ajuste de corticosteroide+ 4 semanas tratamento	Primário- peak flow Secundários- VEF1, CVF e Mini ACLQ
Kerstjens et al, 2011. ³⁵	107 pacientes adultos. ECR.Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2.5mcg e placebo), 2 semanas de avaliação e ajuste+ 24 semanas.	Primário- VEF 1 Secundários- VEF 1 area under the curve (AUC), CVF, CVF AUC, ACQ e ACLQ.
Kerstjens et al, 2015. ³⁶	2103 pacientes adultos. ECR. Quatro grupos (tiotrópio 5mcg, 2.5mcg, 1.25 e placebo), 4 semanas de avaliação e ajuste+ 24 semanas.	Primário- VEF 1 Secundários- CVF, peak flow, ACQ-7, ACLQ e Exacerbação com necessidade de uso de corticosteroide.
Vogelberg et al, 2015. ³⁷	76 crianças. ECR cruzado (todas crianças, que passam por todos os grupos). Quatro grupos (tiotrópio 5mcg, 2.5mcg, 1.25 e placebo), três períodos de tratamento de 4 semanas cada um (sem wash-out)	Primário- VEF 1. Secundários- CVF, peak flow, ACQ-7 e Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ[S]).
Paggiaro et al, 2016. ³⁸	464 adultos. ECR Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2.5mcg e placebo), 12 semanas.	Primário-VEF1 Secundários- - VEF 1 area under the curve (AUC), peak flow e efeitos adversos
Hamelmann et al, 2017. ³⁹	392 adolescentes. ECR. Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2.5mcg e placebo), 4 semanas de avaliação e ajuste + 12 de seguimento.	Primário- VEF 1 Secundários- VEF 1 area under the curve (AUC),CVF, CVF AUC e ACQ.
Szeffler et al, 2017. ⁴⁰	401 crianças. ECR. Três grupos (tiotrópio 5mcg, 2.5mcg e placebo), 4 semanas de avaliação e ajuste + 12 de seguimento com tratamento+3 semanas após findar tratamento.	Primário- VEF 1 Secundários-CVF, ACQ-IA, n. dias por semana sem sintomas, uso de medicações de resgate, peak flow e efeitos adversos.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Considerando-se que não houve diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança, construiu-se uma análise de custo-minimização, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde⁴¹.

As características principais e pressupostos centrais da análise se encontram no **Quadro 14** (abaixo):

Quadro 14 - Características principais da avaliação econômica.

População-alvo e subgrupos	Portadores de asma moderada e grave, sem controle da doença adequado, com o uso de corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) e LABA em doses otimizadas.
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-minimização.
Perspectiva do estudo	Perspectiva adotada, SUS
Comparadores	Por se tratar da avaliação de um medicamento novo, em adição ao tratamento otimizado da asma, o comparador escolhido vem a ser placebo ou nada, associado ao uso em doses otimizadas de LABA+ corticoide inalatório (com ou sem corticosteroide sistêmico).
Horizonte temporal	Um ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Não se aplica.
Estimativa de custos	Custos diretos médicos, verificados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS). Os custos da consulta e dos exames foi consultado no SIGTAP.
Moeda	Reais (R\$). Não houve emprego de valores financeiros internacionais no estudo.
Modelo escolhido	Não se aplica.
Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento completo.
Pressupostos	Descritos em detalhes abaixo.
Métodos analíticos	Não se aplica.
Parâmetros do estudo	Não se aplica.
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental com a adoção do regime de contendo colistimetato em relação ao regime de base otimizado atualmente adotado, com tobramicina.

8.1. METODOLOGIA

População alvo

Pacientes com 6 anos ou mais, portadores de asma moderada e grave sem controle com o tratamento chamado de *'standard of care'* (SOC) consistindo em associação LABA+CI.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS

Comparadores

Foi utilizada como comparação a terapia considerada *'standard of care'* (SOC) consistindo da associação LABA+CI. O tiotrópio é considerado terapia adicionada, ou seja, todos têm de estar usando o chamado SOC. Aqueles no grupo de controle podem ou não usar ainda um placebo.

Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de um (1) ano. anos.

Taxa de desconto.

Não foram aplicadas taxas de desconto.

Desfechos de saúde

Os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R\$), já que a comparação tratou exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, por meio de uma análise de custo-minimização.

A escolha desta análise foi motivada pelo fato de que as evidências disponíveis na literatura demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia e segurança, entre o regime com tiotrópio e sem tiotrópio.

Estimativa de recursos e custos

Para avaliar o custo dos medicamentos utilizou-se os valores do SIASG, obtidos através do Banco de Preços em Saúde - BPS.

Eficácia

Como citado anteriormente, este estudo considerou que ambos os tratamentos possuem eficácia semelhante, já que as evidências disponíveis na literatura sobre a comparação entre o regime com tiotrópio em associação com LABA+CI ou aquele apenas com LABA+CI.

Pressupostos do Modelo

Por se tratar de uma análise de custo-minimização não foi adotado modelo analítico algum, já que a comparação entre ambos os regimes terapêuticos se baseou apenas na diferença de seus custos de tratamento.

Ainda, assim, para a condução da avaliação econômica, alguns pressupostos foram adotados, como segue abaixo:

- Considerando a literatura avaliada, assumiu-se que os pacientes elegíveis a utilizar o LABA+ CI, que usaram ou não tiotrópio em associação, teriam segurança, efetividade e uma evolução clínica semelhante;

- A evolução de cada um dentro do grupo foi considerada semelhante independente do sexo e da idade do paciente quando recebeu o diagnóstico de asma ou quando iniciou com a intervenção medicamentosa aqui avaliada, adicionalmente, assumiu-se que os pacientes manteriam durante todo o tempo o mesmo regime de tratamento;

- Assumiu-se que todos os pacientes usariam uma dose (jato) de formoterol + budesonida 12/400mcg, duas vezes ao dia, levando um consumo mensal de 1 item com 60 doses e frasco inalador;

- No grupo que usou o tiotrópio assumiu-se também que o uso diário seria de uma dose (jato) da solução de 2,5mcg/dose, duas vezes ao dia, levando um consumo mensal de 1 frasco com 60 doses com inalador;

- O cálculo do custo final de todo o tratamento foi anual.

Por fim, fez-se uma análise de sensibilidade, com variação dos custos (**Quadro 15**).

Quadro 15 - Custos estimados para aplicação no modelo econômico (Busca SIASG em 26.01.2021).

Apresentação	SIASG (compras públicas federais)	PMVG
TIOTRÓPIO 2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + INALADOR	R\$ 213,90*	R\$ 219,46 [¥]
FORMOTEROL FUMARATO, COMPOSIÇÃO: ASSOCIADO COM BUDESONIDA, CONCENTRAÇÃO: 12 MCG + 400MCG/DOSE, FORMA FARMACÊUTICA: PÓ INALANTE, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS: COM FRASCO INALADOR	R\$ 14,00**	R\$ 70,03 ^{¥¥}

*Menor valor de compra registrado na base do Banco de Preços em Saúde (BPS) feita estado de Santa Catarina, em 15/05/2020, na modalidade pregão. Considerado período de busca entre 26/01/2020 a 25/01/2021. ** Menor valor de compra registrado na base SIASG, via BPS, feita em 08/04/2020, na modalidade pregão, pela Secretaria de Estado de Saúde - GDF. Considerado período de busca entre 26/01/2020 a 25/01/2021 [¥] Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 04/01/2021. ^{¥¥} Preço PMVG aprovado pela CMED (sem impostos), na tabela atualizada em 04/01/2021

8.2. RESULTADOS

8.2.1 CUSTO MINIMIZAÇÃO

Considerando que o uso da associação formoterol + budesonida é comum a ambos os braços de tratamento, o custo incremental em um ano, corresponde àquele do tiotrópio, ou seja, de R\$ 2.566,80 (Quadro 16).

Quadro 16 - Resultado da análise de custo-minimização.

Tecnologia	Custo mensal	Custo anual	Custo incremental
Tiotrópio			
Formoterol + Budesonida (12 mcg + 400 mcg)	R\$ 227,90	R\$ 2.734,80	R\$ 2.566,80
Formoterol + budesonida (12 mcg + 400 mcg)	R\$ 14,00	R\$ 168,00	

9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação do tiotrópio ao longo de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas⁴², do Ministério da Saúde. A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação do tiotrópio combinado com LABA+CI para tratamento da asma moderada e grave refratária em pessoas com 6 anos ou mais.

Para cálculo da população elegível, foram consideradas as informações de demanda aferida disponibilizados pelo SABEIS⁴³, que refletem os dados dos diretórios do DATASUS (última atualização em junho 2019). Assim, obteve-se que o número de pessoas que recebe a associação formoterol + budesonida, via componente especializado da assistência farmacêutica do SUS seria de aproximadamente 185 mil pessoas. Considerou-se que esse número representaria a quantidade de pessoas fazendo uso deste medicamento em 2019. Assim, para obter a população elegível para os anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE⁴⁴ para o ano de 2020. Estas informações podem ser vistas no **Quadro 17**.

Quadro 17 - Parâmetros utilizados para cálculo da população elegível.

Parâmetro	Dado	Fonte
População em uso de formoterol + budesonida (2019)	184.956	SABEIS ⁴³
Taxa de crescimento populacional em 2020	0,77%	IBGE ⁴⁴

Assim, considerando-se estes dados, estimou-se que a população elegível totalizaria cerca de 954 mil indivíduos no período de 2021 a 2025. O quantitativo por ano pode ser visto no **Quadro 18**.

Quadro 18 - Estimativa da população elegível para os períodos de 2021 a 2025.

2021	2022	2023	2024	2025
187.815	189.261	190.719	192.187	193.667

Nessa AIO foram utilizados apenas os custos de aquisição dos medicamentos, dispostos no Quadro 16. Considerando que, em ambos os braços os pacientes estariam recebendo a associação formoterol + budesonida (12 mcg + 400 mcg), o impacto incremental reflete apenas os custos adicionais do tiotrópio. Assim, considerou-se nos cenários somente o custo deste medicamento. O cálculo da dose foi feito com base nas premissas adotadas para a análise custo-minimização.

Adicionalmente, considerou-se um cenário alternativo com base na proposta enviada pela empresa fabricante do tiotrópio na consulta pública da avaliação dos Broncodiladores Antagonistas Muscarínicos de Longa Ação (LAMA) + Agonistas Beta2-Adrenérgicos de Longa Ação (LABA) para o tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (relatório nº 585 da Conitec)², em que o custo de 60 doses de tiotrópio seria de R\$ 126,14 (correspondente a

² http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201229_Relatorio_585_LAMA_LABA_DPOC.pdf

45% de desconto sobre o Preço Fábrica sem impostos de R\$229,34).

Para a estimativa do impacto orçamentário foram considerados dois cenários, para ambos os custos: a) a tecnologia seria incorporada a uma taxa de difusão de 30% a 50% em cinco anos, com incrementos anuais de 5%; b) a tecnologia seria incorporada a uma taxa de difusão de 60 a 80%, com incrementos anuais de 5%.

9.1. RESULTADOS

Como mencionado anteriormente, o impacto orçamentário incremental corresponde aos custos adicionais do uso do tiotrópio, considerando que se trata de uma terapia add-on ao formoterol + budesonida. Considerando-se os preços de compra do DLOG, a uma taxa de difusão de 30% a 50%, o impacto incremental em cinco anos seria de R\$ 981.009.093,38. Para uma difusão de 60% a 80%, o impacto total seria de R\$ 1.7815.357,83 (**Quadro 19**).

Quadro 19 - Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio considerando custos oriundos do BPS (DLOG).

	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
Pop Elegível	187.815	189.261	190.719	192.187	193.667	953.650
Difusão 30% a 50%	R\$ 144.625.284,71	R\$ 170.028.715,97	R\$ 195.814.785,24	R\$ 221.987.878,97	R\$ 248.552.428,49	R\$ 981.009.093,38
Difusão 60% a 80%	R\$ 289.250.569,42	R\$ 315.767.615,37	R\$ 342.675.874,17	R\$ 369.979.798,28	R\$ 397.683.885,58	R\$ 1.715.357.742,83

Considerando-se a proposta feita pela empresa fabricante da tecnologia relatório nº 585 da Conitec, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria de, aproximadamente, R\$ 578.515.600,00 a uma taxa de difusão de 30% a 50%. Para taxas de 60% a 80%, o impacto total seria de, aproximadamente, um bilhão de reais (**Quadro 20**).

Quadro 20. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento com tiotrópio, considerando proposta da empresa fabricante.

	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
Pop Elegível	187.815	189.261	190.719	192.187	193.667	953.650
Difusão 30% a 50%	R\$ 85.287.673,74	R\$ 100.268.453,64	R\$ 115.474.880,83	R\$ 130.909.542,09	R\$ 146.575.050,63	R\$ 578.515.600,93
Difusão 60% a 80%	R\$ 170.575.347,48	R\$ 186.212.842,47	R\$ 202.081.041,46	R\$ 218.182.570,15	R\$ 234.520.081,01	R\$ 1.011.571.882,56

9.2. INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Os dados disponíveis sobre o uso de tiotrópio, em pacientes com asma moderada a grave, sem controle adequado, indicam haver um bom nível de segurança, com poucos efeitos adversos graves (as situações de gravidade nos estudos clínicos, quando se fizeram presentes, não estavam associados aos medicamentos e sim à doença de base,

a asma).

Este medicamento se associou a uma melhora na VEF1 (diferença média de 0,07L) e a um melhor controle dos sintomas da doença (redução de -0,13 no questionário ACQ), as evidências para estes dois desfechos foram consideradas de alta qualidade - Quadro 13).

Em relação aos desfechos função pulmonar, pontuação de escores de sintomas de asma e da qualidade de vida relacionada com a asma ACQ ou AQLQ, os dados são contraditórios, a despeito de indicarem também eficácia nestes pontos.

Porém alguns aspectos específicos sobre estes desfechos também podem ser aqui mencionados. Tome-se como exemplo o VEF1, no estudo de Kew et al³¹, que teve uma diferença média de 0,07 (IC95% 0,03-0,11) entre os grupos com e sem tiotrópio; esta variação entre 30 e 110mL de VEF1 pode não ter uma correlação clínica evidente. Adicionalmente a variabilidade da VEF1 medida por sessão, segundo alguns autores, pode chegar até 0,12L.

Outro aspecto é sobre diferenças em valores obtidos em escalas como a AQLQ para qualidade de vida; ainda que algumas diferenças tenham sido observadas, para esta escala por exemplo, uma alteração é relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos de diferença.

Ou seja, a magnitude de alguns dos efeitos observados, não parece ser grande, pensando em relevância clínica.

Outro ponto a ser destacado e que poderia ter influenciado achados pouco robustos é uma heterogeneidade dos grupos avaliados: os casos de asma moderada não necessariamente apresentarão a mesma resposta dos pacientes com doença grave. E nos estudos existentes há uma certa heterogeneidade na classificação e na inclusão dos pacientes estudados.

Em contraposição o custo incremental por paciente atendido, por ano seria de R\$ 2.566,80, o que implicaria, em 5 anos, em uma despesa adicional superior a 981 milhões reais a uma taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%. Considerando uma possível proposta de redução de preço pela empresa fabricante do medicamento, tal qual feita para o caso do DPOC, o impacto incremental ao final dos cinco anos seria de R\$ 578,5 milhões neste mesmo cenário.

A adoção de critérios estritos, delimitando aqueles grupos de pacientes com maior probabilidade de benefício com o uso do medicamento (tiotrópio), poderia levar ao incremento da efetividade (nestes grupos específicos) melhorando a razão de custo-efetividade.

10. EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

O tiotrópio é licenciado no Reino Unido para DPOC e desde 2015 para asma. A agência do Reino Unido, NICE, não considerou que tiotrópio fosse uma tecnologia que preenchesse critérios para a realização de uma avaliação do tipo 'avaliação de tecnologia' (*technological appraisal*). Sendo assim, este não faz parte de algum programa específico do NHS^{45,46}, ou seja, sua aquisição se dá dentro do 'esquema usual' de subsídio governamental parcial de medicamentos.

No Canadá o tiotrópio foi inicialmente licenciado pela a *Health Products and Food Branch* (HPFB) of Health Canada

para DPOC em 2005 e só posteriormente em 2016 para asma. Este foi avaliado no CADTH no contexto de uma revisão comum de medicamento ('common drug review')⁴⁷. Assim, sua aquisição e uso não estão associados a programas específicos, mas ao sistema usual de subsídio parcial ou reembolso de medicamentos, de governos provinciais ou do governo central canadense.

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 potenciais para o tratamento da asma moderada a grave.

Utilizaram-se os termos "asthma" e "persistent 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).

No Quadro 21 estão listados os medicamentos potenciais para a doença, de acordo com os critérios considerados nessa análise.

Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento da asma moderada a grave				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma moderada a grave
Masitinibe	Inibição das tirosina-quinases LYN, KIT e FYN	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Tezepelumabe	Inibidor da linfopietina estromal tímica	Subcutânea, intravenosa	Fase 3 ^{a,b}	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 19/02/2021.**

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

^a Concluído

^b Ativo, não recrutando

O masitinibe é um inibidor das tirosina-quinases LYN, KIT e FYN, presentes em mastócitos, células epiteliais e dendríticas, relacionados aos processos patogênicos da asma⁴⁸. O medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica para asma grave não controlada por corticoides orais (>5mg/dia) e alta dose de corticoides inalatórios + LABA^{49,50}. Resultados preliminares apontaram redução do número de exacerbações entre participantes dos estudos que

receberam masitinibe, em comparação com placebo, independentemente dos níveis de eosinófilos na linha de base^{48,51}.

O tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG2-lambda mAb. Ele se liga à linfopoietina estromal tímica (TSLP, do inglês *Thymic Stromal Lymphopoietin*), uma citocina que tem sido relacionada à hiperresponsividade das vias aéreas, IgE, eosinofilia e à patofisiologia da asma. A TSLP estaria expressa em altos níveis em pessoas com asma grave e parece desempenhar papel chave nos processos inflamatórios da doença. A ligação do tezepelumabe ao TSLP inibe a interação dessa citocina com seu receptor, reduzindo seus efeitos inflamatórios^{52,53}. A eficácia desse agente, o primeiro de uma nova classe de anticorpos monoclonais, como terapia adjuvante na asma moderada a grave tem sido investigada em pacientes adultos e adolescentes (a partir dos 13 anos de idade) em estudos de fase 3^{54,55}.

Foram localizados dois pedidos de patente para o tiotrópio no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI). O pedido de patente PI 0609295-0 A2 foi depositado em 21/04/2006 e arquivado em 2017. O pedido de patente PI 0620886-0 A2 foi depositado em 22/12/2006, mas indeferido em 8 de abril de 2019⁵⁶.

12. CONSIDERAÇÕES

A literatura dispõe de evidências que indicam haver algum tipo de benefício com o acréscimo de LAMA (no caso específico tiotrópio) no tratamento da asma moderada e grave, que não tenha controle com uso de LABA+CI, há entanto, algumas limitações relevantes nos estudos disponíveis: como o fato do desfecho principal, na imensa maioria dos ensaios clínicos, ter sido alguma medida da função pulmonar e não um evento clínico. Existem também limitações em alguns estudos relacionadas como amostras pequenas ou mesmo tempo de seguimento reduzido (dentre estudos incluídos na revisão de Meng et al há um deles com seguimento de apenas 4 semanas após ajustes nos medicamentos).

Sinteticamente, em relação à eficácia deste medicamento pode-se dizer que há melhora estatisticamente significativa de VEF1, dos sintomas da asma (pelo questionário ACQ) e qualidade de vida (ALQL). Porém, no caso das escalas utilizadas há um aspecto: sobre diferenças em valores obtidos nestas escalas como por exemplo AQLQ para qualidade de vida, ainda que algumas diferenças tenham sido observadas, uma alteração é relevante se alcança ao menos 0,5 pontos de diferença.

Ou seja, dentre os poucos desfechos estudados que aspectos obtiveram diferença (estatisticamente) significativa entre grupos com e sem tiotrópio, a magnitude de alguns dos efeitos observados, não parece ser relevante do ponto de vista clínico.

Por outro lado, não há, evidências indicando que o tratamento com o tiotrópio traga de fato, alterações em relação a taxas de exacerbação, frequência de hospitalização e qualidade de vida.

E em relação ao uso ou às doses de corticosteroide oral, que havia sido elencado como um dos desfechos de interesse na pergunta PICO, nenhum dos estudos analisados avaliou este desfecho.

Um ponto a ser destacado e que poderia ter influenciado achados pouco robustos é uma heterogeneidade dos grupos avaliados: os casos de asma moderada, não necessariamente apresentarão a mesma resposta dos pacientes com doença grave. E nos estudos existentes há uma certa heterogeneidade na classificação e na inclusão dos pacientes estudados.

Diante de todos os estes, cabe ressaltar a necessidade de ensaios novos, com amostras mais homogêneas em termos de gravidade da doença, que tenham em especial foco em desfechos clínicos, de mensuração objetiva, com reflexo claro sobre a vida e funcionalidade dos pacientes para que se possa julgar de forma inequívoca o papel do tiotrópio nesta doença.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tiotrópio para tratamento da asma moderada a grave em pacientes a partir de 6 anos de idade.

Para tomar a decisão a Conitec considerou os seguintes aspectos: I) há uma escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida); II) para a maioria dos desfechos, incluindo redução de exacerbações e internações, não foi observada diferença significativa entre os tratamentos; III) a incorporação do tiotrópio resultaria em impacto orçamentário vultoso ao sistema de saúde. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

13. REFERÊNCIAS

1. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>. Acessado em 30 de março de 2020.
2. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>. Novembro 2019. Acessado em 30 de março de 2020.
3. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 1351- 1358.
4. Olin T, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ*. 2014; 349: g5517 doi: 10.1136/bmj.g5517.
5. Brand S, Kesper DA, Teich R, Kilic-Niebergall E, Pinkenburg O, Bothur E, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1602 -10 e6.
6. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One*. 2009; 4: e4488.
7. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev*. 2013; 13(S2): S9- 15.
8. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011; 364: 701- 709.
9. 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; 94: 1–8.
10. Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60: 547- 52.
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343- 73.
12. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr* 2014; 32(1):114-25.
13. Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(5):417-423.
14. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
15. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma. Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>. Acessado em 10 de março de 2020.
16. Rodrigo GJ. Anticholinergics for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017, 17:000–000 DOI:10.1097/ACI.0000000000000408

17. Portaria 1317/2013. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1317_25_11_2013.html, acesso em 30 de janeiro de 2020.
18. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Disponível em <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2010-GINA.pdf>. Acessado em 20 de março de 2020.
19. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Rubin AS, Neto AC, Cardoso AP et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. *J Bras Pneumol*. 2020; 46(1): e20190307.
20. Reddel HK, Fitzgerald JM, Battelmann ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer, recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J*. 2019 Jun 27; 53(6). pii: 1901046. doi: 10.1183/13993003.01046-2019.
21. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006; 31: 279–288.
22. Anis AH, Lynd LD, Wang XH, King G, Spinelli JJ, Fitzgerald M, et al. Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources. *CMAJ*. 2001; 164: 625–631.
23. O’Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1392–1397. mDOI: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102
24. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–1076.
25. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66:910-7.
26. Bula Respimat. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp. Acessada em 30 de março de 2020.
27. Banco de preços em saúde/BPS. Dados das compras do SIAG (sistema de aquisições governamentais). <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
28. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma. *Allergy Asthma Proc* 37:e147–e153, 2016; doi: 10.2500/aap.2016.37.3991
29. Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2-agonist in for patients with asthma. 2018. *Journal of Asthma*, DOI: 10.1080/02770903.2018.1514047
30. Vogelberg C, Engel M, Laki I, Bernstein JA, Schmidt O, Azzi JE et al. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.032.
31. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic*

32. Meng JF, Li H, Luo MJ, Li HB. Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine*. 2019; 98:33(e16637). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016637>
33. Fardon K, Haggart D K.C. Lee, BJ. Lipworth. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respiratory Medicine (2007)* 101, 1218–1228.
34. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308–14.
35. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Eli O Meltzer, Emilio Pizzichini, Olaf Schmidt et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:367–76.
36. Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Hamelmann E, Engelet M et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat(R) in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res* 2015;16:20.
38. Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Michael Engel⁴, Valentina B Zubek, Zuzana Blahova et al. The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:104–13. e102.
39. Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Petra Moroni-Zentgraf, Daniela Verri, Anna Unseld et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017; 49(1.): DOI: 10.1183/13993003.01100-2016
40. Szefer SJ, Murphy K, Harper T, Attilio Boner⁴, István Laki⁵, Michael Engel et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1277–87.
41. Ribeiro RA, Neyllof JL, Itria A, Santos VCC, Viana CMM, Silva EM et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *Bras Econ Saúde* 2016;8(3): 174-184.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
43. SABEIS. Sala Aberta de Inteligência em Saúde. Último dado disponível do PCDT de ASMA 2019. https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcddt2/. Acesso em 20 de outubro de 2020.
44. https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php. Acessado em 5 de abril de 2020.

45. NICE. Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat) Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat). Evidence summary. 2015. Disponível em [nice.org.uk/guidance/esnm55](https://www.nice.org.uk/guidance/esnm55)
46. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm55/resources/asthma-tiotropium-spiriva-respimat-pdf-1502681046435781>
47. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0412_SpirivaRespimat_CL_Report.pdf
48. Chanez P, Israel E, Davidescu L, Ursol G. Masitinib Significantly Decreases the Rate of Asthma Exacerbations in Patients with Severe Asthma Uncontrolled by Oral Corticosteroids: A Phase 3 Multicenter Study. BREAKING CLINICAL TRIALS IN AIRWAY DISEASES American Thoracic Society. 2020;B93:A4210–A4210.
49. AB Science. A Prospective, Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2-parallel Groups, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and the Safety of Masitinib at 6 mg/kg/Day Versus Placebo in the Treatment of Patients With Severe Persistent Asthma Treated With Oral Corticosteroids [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 fev [citado 16 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT01449162. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449162>.
50. AB Science. A Prospective, Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and the Safety of Masitinib Versus Placebo in the Treatment of Patients With Severe Uncontrolled Asthma and Elevated Eosinophil Levels [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 16 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03771040. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03771040>.
51. Davidescu L, Chanez P, Ursol G, Korzh O, Deshmukh V, Kuryk L, et al. Late Breaking Abstract - Masitinib in severe asthma: Results from a randomized, phase 3 trial. European Respiratory Journal [Internet]. 7 de setembro de 2020 [citado 18 de fevereiro de 2021];56(suppl 64). Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/4612.
52. Marone G, Spadaro G, Braile M, Poto R, Criscuolo G, Pahima H, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. Expert Opin Investig Drugs. novembro de 2019;28(11):931–40.
53. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>.
54. AstraZeneca. A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3, Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma (DESTINATION) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 fev [citado 18 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03706079. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706079>.
55. AstraZeneca. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 18 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03406078. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406078>.
56. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>.

ANEXO 1

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE

Quadro I - Estudos selecionados para análise: Tiotrópio no tratamento da Asma (ECRs e RSs com meta-análise).

TIOTRÓPIO							
Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma. Hoshino et al, 2016.</i>	<p>- Estudo randomizado, aberto, paralelo.</p> <p>Objetivo: o objetivo primário foi avaliar o efeito do tiotrópio na dimensão das vias aéreas em pacientes com asma e persistência dos sintomas apesar do uso de LABA + corticoide inalatório (CI) como terapia de manutenção.</p> <p>Os objetivos secundários foram avaliar os efeitos do tiotrópio na inflamação das vias aéreas, na função pulmonar e na qualidade de vida.</p>	<p>- Número de participantes: 53.</p> <p>- Critérios de inclusão: pacientes ambulatoriais entre 20 e 75 anos com VEF1 entre 60 e 90% do valor previsto por 3 meses ou história de asma. Os pacientes deveriam ser não-fumantes ou ex-fumantes com carga tabágica < 5 maços-ano e que pararam de fumar pelo menos um ano antes da inclusão.</p>	<p>- Pacientes entre 20 e 75 anos com asma sintomática recebendo LAMA+CI e apresentando VEF1 pré-broncodilatador de 60-90% do valor previsto.</p>	<p>Os pacientes usaram B2LD+CI por 4 semanas e, após, foram randomizados para um dos seguintes grupos:</p> <p>- Intervenção: tiotrópio (5 ug 1x/dia) + LABA+CI (<i>budesonida</i>).</p> <p>- Controle: LABA+CI (<i>budesonida</i>).</p> <p>- Tempo de seguimento: 48 semanas.</p>	<p>- TC, NO exalado, função pulmonar (incluindo VEF1) e dosagem de IgE. Questionário AQLQ.</p>	<p>- A adição de tiotrópio a LABA+CI foi associada a reduções significativas em relação aos valores basais do quociente WA / BSA e da espessura da parede (16,3 mm² / m² [IQR, 13,4-18,2 mm² / m²] a 15,4 mm² / m² [IQR, 12,1– 17,3 mm² / m²], p =0,044; 1,08 mm / m [IQR, 1,02–1,14 mm / m] a 0,99 mm / m [IQR, 0,88–1,12 mm / m], p =0,006], mas não em WA / Ao ou Ai / BSA. Não foram observadas alterações significativas no grupo sem tiotrópio. Não houve alterações significativas na área pulmonar em qualquer grupo (adição de tiotrópio a LABA+CI, 113,6 a 115,5 cm², p =0,36; LABA+CI apenas, 109,8 a 108,6 cm²; p =0,42). As diferenças nas</p>	<p>- Pequeno número de pacientes.</p> <p>-O braço com LABA+CI não teve um placebo associado.</p>

						<p>alterações de WA / BSA e espessura da parede entre os dois os grupos foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$ para ambos).</p> <p>- Nenhuma diferença significativa no volume de óxido nítrico exalado foi observada entre os grupos.</p> <p>- O tratamento com tiotrópio resultou em aumento da CVF (SD), basal ($2,88 \pm 1,04$ L para $2,93 \pm 1,03$ L, $p = 0,050$), da CVF% prevista (SD) ($95,7 \pm 20,6\%$ para $99,4 \pm 24,0\%$, $p = 0,020$), VEF1 (SD) ($2,10 \pm 0,97$ L a $2,30 \pm 0,91$ L, $p = 0,063$) e VEF1% previsto ($72,8 \pm 10,0\%$ a $76,0 \pm 10,0\%$, $p = 0,048$) ao final do estudo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos índices de função pulmonar nos pacientes tratados sem tiotrópio.</p> <p>Uma diferença significativa na mudança no VEF1% previsto foi observada entre os dois grupos ($p = 0,006$), mas</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>não no VEF1 médio ($50 \pm 14,6$ vs $34,8 \pm 15,9$; $p=0,057$). As alterações no VEF1% previsto foram correlacionadas com alterações no quociente WA / BSA ($r = -0,87$, $p < 0,001$) e espessura da parede ($r = -0,82$, $p < 0,001$) no grupo com tiotrópio. A análise do AQLQ revelou escores significativamente melhores para sintomas e emoções no grupo tiotrópio (diferenças médias [SD] nos sintomas $0,5 \pm 1,0$, $p = 0,022$ e emoções $0,4 \pm 1,0$, $p = 0,050$). Não houve melhora nos escores AQLQ no grupo tratado com B2LD+CI sem tiotrópio. A diferença no escore de sintomas entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).</p> <p>- A incidência de EAs foi semelhante entre os grupos. Os eventos adversos mais freqüentemente relatados foram</p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>nasofaringite, bronquite, piora da asma, gastroenterite e cefaleia. No entanto, três pacientes descontinuaram o estudo após receberem tiotrópio devido à ocorrência de eventos adversos (dois pacientes com tosse e um paciente com boca seca e secreção nasal). Uma população menor de pacientes relatou escavações de asma no grupo com tiotropium (13,5%) do que no grupo sem tiotrópio (16,8%). Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado a medicamentos.</p>	
<p><i>Comparison between montelukast and tiotropium</i></p> <p><i>as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus long-acting β_2-agonist in for patients with</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado, aberto, de três braços.</p> <p>Objetivo: comparar os efeitos do montelucaste e do tiotrópio na inflamação e remodelação das vias aéreas em pacientes com asma persistente que já</p>	<p>- Número de participantes: 87.</p> <p>- Critérios de inclusão: Pacientes ambulatoriais com história documentada de asma (sintomas relevantes e documentada obstrução reversível</p>	<p>Pacientes com asma persistente (mais de 3 meses), sintomáticos, idade média entre 51-55 anos, recebendo terapia de</p>	<p>Durante um período de 4 semanas, todos os pacientes receberam inalações de LABA+CI (budesonida / formoterol (18/640 lg) 2 x ao dia. Após, os pacientes foram alocados para receber tratamento:</p>	<p>- FeNO, TC, eosinofilia e exacerbações de asma, qualidade de vida (AQLQ).</p>	<p>A adição de montelucaste ao B2LD+CI diminuiu significativamente a FeNO [média (SD) 52,0 \pm 6,8 no início para 44,6 \pm 6,3 ppb no final do tratamento, p <0,05]. A adição de tiotrópio ao LABA+CI diminuiu significativamente o quociente WA / BSA e a</p>	<p>- Este estudo não incluiu um braço com placebo, a terapia de manutenção LABA +CI foi usada como um controle positivo para</p>

<p><i>asthma. Hoshino et al, 2018.</i></p>	<p>estavam em tratamento com LABA+CI.</p>	<p>das vias aéreas) de mais de 3 meses e sintomáticos no momento da triagem; estar em terapia de manutenção com CI mais um LABA por 4 ou mais semanas antes da triagem e um VEF1 > 60% do valor normal previsto; não-fumante ou ex-fumante com menos de 5 maços-ano que tenha parado de fumar pelo menos um ano antes da inscrição.</p> <p>- Critérios de exclusão: diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica ou qualquer outra doença respiratória que não asma, glaucoma, hiperplasia prostática ou infecção do trato respiratório nas duas semanas anteriores à triagem.</p>	<p>manutenção com LABA+CI.</p>	<p>- Intervenção (2 grupos):</p> <p>- montelucaste oral (10 mg) uma vez ao dia e LABA+CI; ou</p> <p>- tiotrópio inalado (5 lg) uma vez ao dia e LABA+CI;</p> <p>β2-agonista de curta ação foi fornecido como medicamento de resgate para uso quando necessário.</p> <p>- Controle: não houve adição de um placebo ao tratamento de manutenção LABA+CI (formoterol/budesonida).</p>		<p>espessura da parede (T/vBSA) [média (IQR) 16,6 (13,4-19,2) para 15,5 mm² / m² (12,2-17,0), p <0,05; 1,09 (0,94 a 1,24) para 0.99mm / m (0.85–1.16), p <0.05]. A diferença nas alterações de WA / BSA e T/vBSA entre pacientes tratados com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foi estatisticamente significativa (p <0,05).</p> <p>- O tratamento com montelucaste resultou em aumentos significativos no VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,05). Também houve aumento significativo da CVF (p <0,05), VEF1 (p <0,05) e VEF1% previsto (p <0,01) após o tratamento com tiotrópio. As diferenças nos parâmetros espirométricos entre os pacientes tratados com montelucaste mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI e entre pacientes tratados</p>	<p>comparar os outros dois regimes;</p> <p>- Estudo avaliou apenas um pequeno número de pacientes (soma grupo com tiotrópio e placebo, n=59);</p> <p>- apenas um brônquio segmentar foi avaliado porém estudos recentes sugerem que as dimensões da RB1 estão intimamente relacionadas às dimensões dos outros brônquios.</p>
--	---	---	--------------------------------	---	--	--	---

				<p>- Tempo de seguimento: 48 semanas.</p>		<p>com tiotrópio mais LABA+CI e aqueles tratados com LABA+CI foram significativos. As alterações na FeNO foram correlacionadas com as mudanças no VEF1 ($r = -0,71, p < 0,001$) e VEF1% previsto ($r = -0,60, p < 0,01$) no grupo montelucaste. As alterações no VEF1 foram correlacionadas com as mudanças no WA / BSA ($r = -0,82, p < 0,001$) e T/VBSA ($r = -0,56, p < 0,01$). Além disso, as alterações no VEF1% previsto foram correlacionadas com mudanças no WA / BSA ($r = -0,84, p < 0,001$) e T/VBSA ($r = -0,59, p < 0,01$) no grupo tiotrópio. A adição de montelucaste reduziu significativamente a contagem de eosinófilos no sangue em comparação com a terapia de manutenção [média (SD) $116,2 \pm 241,5 / \mu l$ versus $34,0 \pm 244,6 / \mu l, p < 0,01$]. A porcentagem de pacientes com exacerbações de asma</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>nos grupos montelucaste e tiotrópio diminuiu significativamente, de 34 para 20% e 36 para 18%, respectivamente ($p < 0,05$), enquanto o grupo de terapia de manutenção não exibiu mudança nas exacerbações. As comparações entre grupos indicaram melhoras significativamente maiores no escore de sintomas no montelucaste e no grupo tiotrópio do que no grupo LABA+CI isolado. Além disso, 70% dos pacientes com asma e rinite ($n = 11$) no grupo montelucaste relataram melhora dos sintomas nasais. As medidas objetivas - incluindo a mudança na função pulmonar, contagem de eosinófilos no sangue, AQLQ e taxas de exacerbação - não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>com montelucaste e tiotrópio.</p> <p>- Montelucaste e tiotrópio foram bem tolerados e não houve EAs sérios relacionados às drogas. Os eventos adversos mais freqüentemente relatados associados ao montelucaste foram infecções, distúrbios gastrointestinais e distúrbios da pele. Os mais relatados associados ao tiotrópio foram candidíase oral, dor de garganta, tosse e desconforto laríngeo. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a EAs.</p>	
<p><i>Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. Vogelberg et al, 2018</i></p>	<p>ECR, multicêntrico, em paralelo, com 3 braços</p>	<p>403 randomizadas (1:1:1)</p>	<p>Crianças de 6 a 11 anos, com asma grave.</p>	<p>Intervenções:</p> <p>Tiotrópio 2,5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI</p> <p>Tiotrópio 5mcg, 2 puffs 1x, dia + LABA+CI</p>	<p>Primário: VEF1 três horas após medicamento, na 24ª semana.</p> <p>Secundários: VEF 1 na 48ª semana, VEF1 médio, CVF, ACQ-IA, segurança</p>	<p>-VEF 1 (0-3h) do baseline até a semana 24 .As diferenças dos grupos se comparados ao placebo foram: tiotropio 5 mg= 164 mL (IC95% 103-225; P < 0,001) e para tiotropio 2.5 mg= 170 mL (IC95%, 108-231; P < 0,001).</p> <p>-Na semana 48 o VEF1 por grupo foi: 5mcg=</p>	<p>O uso de LABA estava em cerca de 30% em todos os grupos 3meses antes do início do tratamento: 5mcg-15,6%; 2,5mcg-23% e placebo 15,3%. Em relação ao uso de LTRA 3m antes do estudo eram: 5mcg-29,6%;2,5-36,6% e</p>

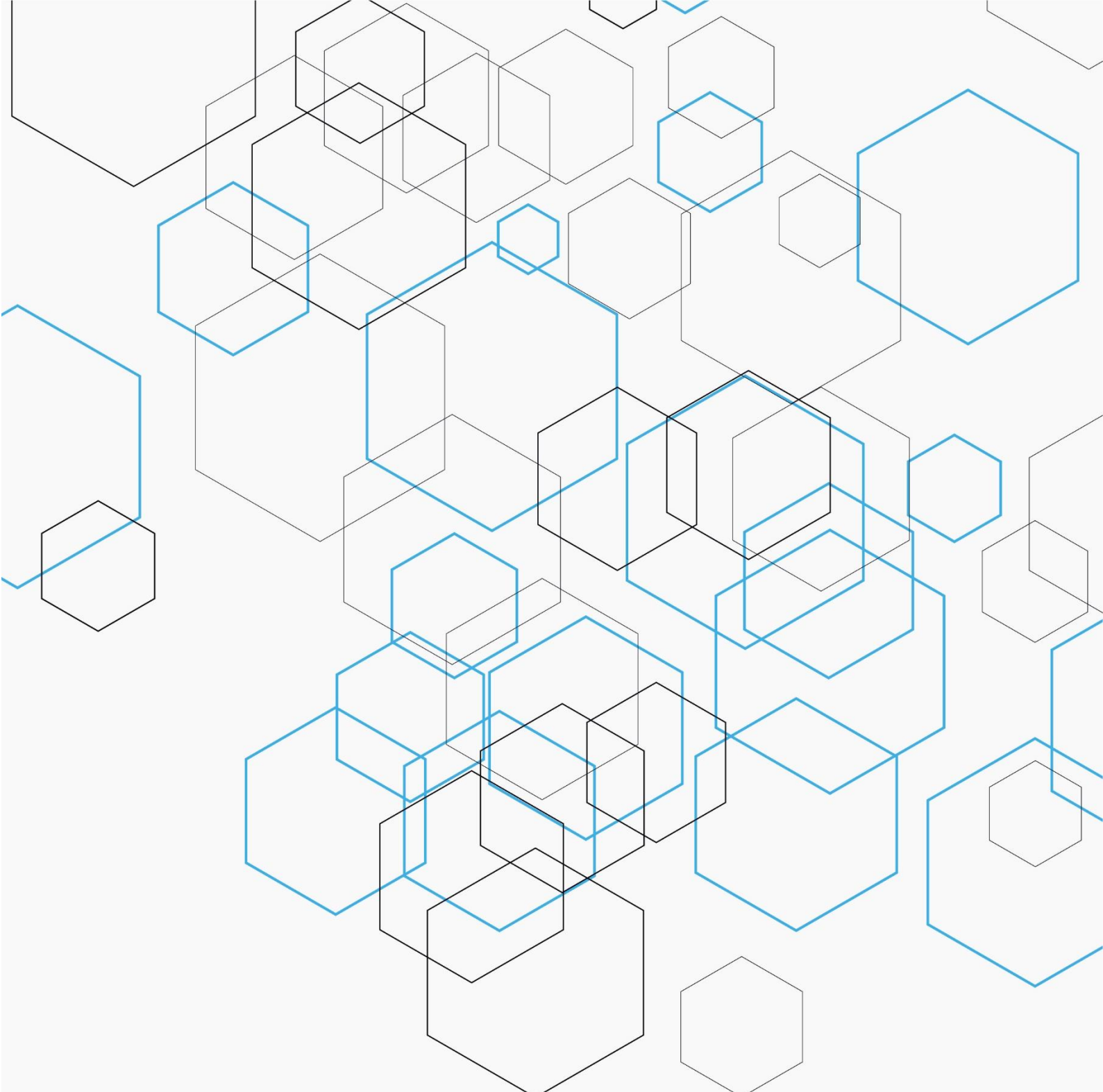
				<p>Controle:</p> <p>Placebo+ LABA+CI</p> <p>Os 3 grupos poderiam ter adição de LTRA.</p> <p>Tempo de seguimento: 48 sem.</p>		<p>337±30; 2,5mcg=365±31 e placebo 266±32. As diferenças entre os grupos de 5mcg e 2,5 mcg com o placebo foram: 99±36, p=0,006 e 71±36, p=0,048.</p> <p>-O escore ACQ-IA na 48a semana foi : 5mcg=0,72± 0,06; 2,5mcg=0,75± 0,06 e placebo=0,82± 0,06. Não houve diferença significativa nas variações deste entre os grupos.</p> <p>-Os efeitos adversos mais frequentes foram exacerbação da asma, nasofaringite e IVAS. As frequências de efeitos adversos por grupo foram: 5mcg- 60,7%;2,5mcg 63,7% e placebo 67,9%.</p>	<p>placebo 25,5%. Não foi informado quantos pro grupo utilizavam as duas classes. Para ambas as medicações os autores não fornecem informações sobre ajustes de dose destes medicamentos, acréscimo ou ainda variações ao longo do estudo, apenas são apresentadas as percentagens de uso ao final. Não houve tratamento estatístico informado para estes q usavam estas medicações.</p>
<p><i>Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-</i></p>	<p>- Revisão Sistemática.</p> <p>- Período da busca: até Janeiro de 2016.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 3* estudos duplo-cegos.</p> <p>*(um dos estudos foi desenhado para avaliar brometo de glicopirrônio, mas não foi incluído na análise.</p>	<p>- Pacientes com asma usando a combinação LABA+CI com VEF1 médio de 55% do valor previsto (asma grave).</p>	<p>- Intervenção:</p> <p>LABA+CI + ACLD (brometo de tiotrópio 5 µg 1x/dia via Respimat, na maioria dos casos).</p>	<p>- Primários:</p> <p>exacerbações com necessidade de uso de corticosteroide oral, qualidade de vida (AQLQ), eventos adversos graves.</p>	<p>- Pacientes que receberam tiotrópio tiveram menos exacerbações com necessidade de corticosteroide oral do que aqueles que não receberam, mas os dados sobre CIs foram</p>	<p>- Poucos estudos foram (3) incluídos na análise, a despeito de um número de pacientes superior a 1 mil.</p>

<p><i>agonists and inhaled corticosteroids (LABA+CI) versus LABA+CI for adults with asthma (Review), 2016. Kew et al, 2016.</i></p>	<p>- Bases consultadas: <i>Cochrane Airways Review Group Specialised Register (CAGR), ClinicalTrials.gov, WHO trials portal</i>, referências de outras revisões, contato com autores.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: ECRs paralelos com pelo menos 12 semanas de duração comparando LAMA + LABA + CI vs. LABA + CI em adultos com asma. Foram incluídos estudos na forma de texto completo, resumos e estudos não publicados em que os desfechos primários fossem exacerbações com necessidade de uso de corticosteroides orais, uso de escalas validadas de controle da asma e eventos adversos graves.</p> <p>- Objetivo: avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos</p>	<p>Os outros três avaliaram brometo de tiotrópio).</p> <p>- Número de participantes: 1.197.</p>		<p>- Controle: LABA+CI + placebo.</p> <p>- Tempo de seguimento: 48 a 52 semanas.</p>	<p>- Secundários: exacerbações com necessidade de admissão hospitalar, função pulmonar (VEF1, CVF), controle da asma (ACQ), qualquer evento adverso.</p>	<p>inconsistentes (OR 0,76; IC95% 0,57 a 1,02; 2 ECRs, n=907; evidência de qualidade moderada). Análises comparando o número de exacerbações por paciente em cada grupo (rate ratio) e o tempo até a primeira exacerbação (hazard ratio) tiveram resultados semelhantes.</p> <p>- Em relação à qualidade de vida, não houve melhores resultados para tiotrópio quando considerada a diferença mínima clinicamente significativa de 0,5 no AQLQ (MD 0,09; IC95% - 0,03 a 0,20; 2 ECRs, n=907; evidência de alta qualidade).</p> <p>- Em relação a eventos adversos graves no grupo que recebeu tiotrópio, os resultados foram inconsistentes (OR 0,60; IC95% 0,24 a 1,47; I² = 76%; 3 ECRs, n=1.197; evidência de baixa qualidade).</p> <p>- Exacerbações com necessidade de</p>	<p>- Houve poucos eventos clínicos.</p>
---	---	--	--	--	---	--	---

	<p>quais a asma não é bem controlada com LABA+CI.</p>					<p>admissão hospitalar foram muito raras para mostrar se tiotrópio trouxe algum benefício (OR 0,68; IC95%0,34-1,38; 3 ECRs, n=1.191; evidência de baixa qualidade).</p> <p>- Pacientes que usaram tiotrópio tiveram melhora da função pulmonar/VEF1 (MD 0,07; IC95% 0,03-0,11; 3 ECRs, n=1.191; evidência de alta qualidade) e potenciais pequenos benefícios para o controle da asma (ACQ): MD 0,13; IC95% 0,23-0,02; 2 ECRs, n=907; evidência de alta qualidade; contudo, essa diferença não foi clinicamente significativa (MCID=0,5).</p> <p>- Pacientes que usaram tiotrópio tiveram menos chance de apresentar eventos adversos não graves (OR 0,7; IC95% 0,52-0,94; 3 ECRs, n=1.197; evidência de alta qualidade).</p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

<p><i>Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma. A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials.</i></p> <p>Meng et al 2019.</p>	<p>- Revisão Sistemática.</p> <p>- Período da busca: Até janeiro de 2019</p> <p>- Bases consultadas: Embase, Cochrane e PubMed</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs, de pacientes com asma grave ou moderada, intervenções terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide, apenas literatura em inglês.</p> <p>- Objetivo: avaliar os efeitos da adição de LAMA à combinação LABA+CI em adultos nos quais a asma não é bem controlada com LABA+CI</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 14 totais, incluindo asma moderada e grave</p> <p>- Número de participantes: 5074</p>	<p>Avaliar o papel do tiotrópio na asma moderada e grave, em adultos e crianças.</p>	<p>- Intervenção: Tiotrópio + terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide</p> <p>- Controle: terapia 'padrão', ou LABA ou corticosteroide COM ou SEM placebo.</p> <p>- Tempo de seguimento: 4 a 48 semanas</p>	<p>- Primários: FEV1</p> <p>- Secundários: Peak flow matinal, Peak flow noturno, VEF1, Capacidade vital forçada (CVF) e efeitos adversos (em geral e graves)</p>	<p>- Seis estudos com 2162 pacientes tratados com tiotrópio e 2227 do grupo controle, mostraram um VEF 1 comparado de 2,67 (IC95% 1,47- 3,88).</p> <p>- 13 ensaios com 4973 pacientes no grupo tiotrópio e 5049 no controle, tiveram algum efeito adverso. A comparação da incidência destes nos dois grupos mostrou um RR: 0.98, IC95%: 0.94–1.02).</p> <p>- Em nove estudos com um total de 2212 pacientes com tiotrópio e 2234 controles obteve-se um RR de 1,08 (IC95% 0,77-1,52) para efeitos adversos graves ao se comparar tratados com tiotrópio e sem este.</p>	<p>- Apenas artigos em inglês.</p> <p>- Incluiu estudos com seguimento de períodos tão curtos como 4 semanas.</p> <p>- Os desfechos analisados focaram-se em função pulmonar (à exceção da segurança)</p>
--	--	---	--	--	--	--	---

Q4W- a cada 4 semanas, Q8W- a cada 8 semanas, HR-Hazard ratio, RR- Relative risk, ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items, ACQ-IA Asthma Control Questionnaire Interviewer-administered, GINA Global Initiative for Asthma, JACQ (Juniper Asthma Control Questionnaire), SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older, PAQLQ[S]- Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, QVRS- qualidade de vida relacionada à saúde, VEF1- volume expiratório final no 1o segundo.



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**