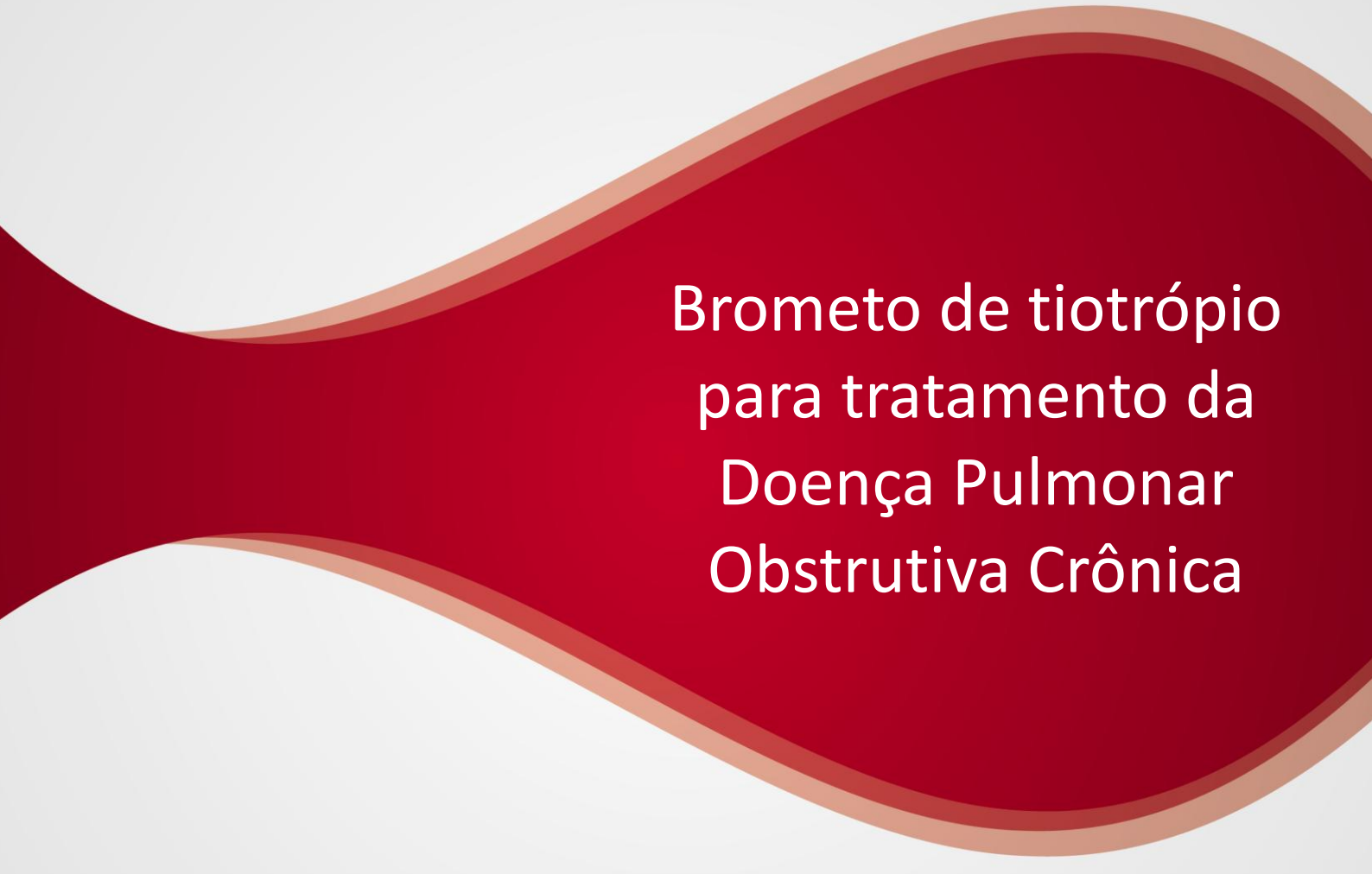


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Brometo de tiotrópio
para tratamento da
Doença Pulmonar
Obstrutiva Crônica

Agosto de 2013

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília/DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: <http://conitec.gov.br/>

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência,

Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	DEMANDA.....	1
2.	A DOENÇA.....	1
3.	TRATAMENTO DA DPOC	3
4.	A TECNOLOGIA	4
5.	ANÁLISE DAS INFORMAÇÕES APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	5
6.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	5
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	17
9.	CONSULTA PÚBLICA.....	17
10.	DELIBERAÇÃO FINAL	21
11.	DECISÃO.....	21
12.	REFERÊNCIAS.....	22
13.	ANEXO	26

1. DEMANDA

Demandante: Ministério Público do Estado do Paraná.

Tecnologia: Brometo de tiotrópio (Spiriva®).

Motivo da solicitação: Solicitação de incorporação do medicamento brometo de tiotrópio no SUS para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, para subsidiar a Ação Civil Pública nº 500.4835-60.2011.404.7000.

Data da solicitação: 30/10/2012.

2. A DOENÇA

De acordo com a Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*), a DPOC é uma doença prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo, geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória acentuada e crônica das vias aéreas e pulmões às partículas e gases nocivos¹.

A DPOC provoca incapacidade física, fraqueza, redução da qualidade de vida e morte nos indivíduos acometidos pela condição. Seus sintomas característicos são dispneia, tosse e expectoração, crônicas e progressivas. Chiado e aperto no peito são sintomas não específicos e a perda de peso, fadiga e anorexia são comuns em pacientes com DPOC grave e muito grave^{1,2}.

A principal causa da DPOC em termos globais é o tabagismo³. Contribui também para a carga dessa doença, principalmente nos países de baixa renda, a exposição à poluição interna, como a derivada do uso de combustíveis de biomassa, ou de carvão, para cozimento e aquecimento. Outros fatores incluem a exposição à poluição do ar externo, aos irritantes químicos e poeiras ocupacionais (como vapores, irritantes e fumaças) e infecções frequentes do trato respiratório inferior durante a infância¹.

Estimativas da OMS apontam que atualmente 65 milhões de pessoas têm diagnóstico de DPOC moderada a grave. Em 2005, mais de três milhões de pessoas morreram devido à doença, o que corresponde a 5% das mortes globais por todas as causas⁴. Para o ano de 2030, estima-se que a DPOC se torne a terceira causa de morte no mundo⁵, representando um grande desafio para a saúde pública no que se refere à assistência médica e à disponibilização de recursos e tecnologias para atender à demanda gerada por essa condição.

No Brasil, de acordo com o Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), na grande área metropolitana de São Paulo, a prevalência de DPOC entre a população acima de 40 anos foi de 15,8% (n = 144/918) (IC 95%: 13,5-18,1), calculada a partir dos dados de espirometria e do critério da relação fixa $VEF1/CVF < 0,7$, ou seja, a razão entre volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 70%. A partir desse dado, calculou-se uma estimativa de sete milhões de pessoas com DPOC no Brasil. A DPOC foi diretamente associada com a idade e o tabagismo e inversamente com o índice de massa corpórea. Ex-fumantes apresentaram um risco 23% maior de apresentar DPOC, enquanto o risco para fumantes atuais foi aumentado em 104%^{6,7}.

Dados absolutos brasileiros de mortalidade, disponibilizados pelo DATASUS, entre os anos de 2000 a 2006, demonstraram que a DPOC foi a primeira causa de morte entre as mortes por doenças respiratórias em adultos com idade superior a 40 anos. Entre 2007 e 2009, estes números evoluíram e a DPOC passou a ser a segunda causa. De 2000 a 2009, 61% das mortes por DPOC em adultos (≥ 40 anos) ocorreram em indivíduos do sexo masculino. No mesmo período, as estatísticas revelaram que os óbitos ocorreram principalmente nas regiões Sudeste (49%) e Sul (27%), seguidas pelas regiões Nordeste (13%), Centro-oeste (7%) e Norte (4%)⁸.

A iniciativa GOLD classifica a gravidade da limitação do fluxo de ar na DPOC através de pontos de corte específicos de valores de espirometria. A espirometria deve ser realizada após a administração de uma dose adequada de broncodilatador de curta ação inalatório com a finalidade de reduzir a variabilidade¹. (Quadro 1)

QUADRO 1- CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA LIMITAÇÃO DO FLUXO DE AR NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (BASEADO EM VEF1 PÓS-BRONCODILATADOR):

Em pacientes com $VEF1/CVF < 0,7$		
Estádio 1	Leve	$VEF1 \geq 80\%$ do previsto
Estádio 2	Moderada	$50\% \leq VEF1 < 80\%$ do previsto
Estádio 3	Grave	$30\% \leq VEF1 < 50\%$ do previsto
Estádio 4	Muito grave	$VEF1 < 30\%$ do previsto
VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo CVF: capacidade vital forçada		

Fonte: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD / GOLD 2011

3. TRATAMENTO DA DPOC

A DPOC é incurável e os objetivos dos tratamentos disponíveis atualmente são reduzir os sintomas, o risco de progressão e a mortalidade relacionada à doença⁹.

Dentre os tratamentos farmacológicos da DPOC moderada a grave, as principais classes de medicamentos inalatórios utilizadas estão apresentadas no Quadro abaixo. Os agentes inalatórios são preferíveis em relação aos orais, pois provocam menos eventos adversos sistêmicos¹⁰. Geralmente a deterioração da função pulmonar na DPOC estável requer a introdução progressiva de outros tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Como essas classes de medicamentos possuem mecanismos de ação diferentes é possível que sejam utilizadas em associação. A escolha entre elas depende de sua disponibilidade, custo e resposta do paciente⁹.

QUADRO 2- MEDICAMENTOS INALATÓRIOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Classe de medicamentos inalatórios		Exemplos
Broncodilatadores β 2-agonistas	de curta ação	Fenoterol, salbutamol, terbutalina
	de longa ação	Formoterol e salmeterol
Broncodilatadores anticolinérgicos	de curta ação	Brometo de ipratrópio
	de longa ação	Brometo de tiotrópio
Corticosteroides inalatórios		Budesonida, fluticasona, beclometasona
β 2-agonista + anticolinérgico de curta ação		Fenoterol / ipratrópio, salbutamol / ipratrópio
β 2-agonista de longa ação + corticosteroide inalatório		Formoterol / budesonida, salmeterol / fluticasona

Fonte: Gaebel K (2010)⁹ e SBPT (2004)¹²

Os broncodilatadores são a principal medida para o controle dos sintomas da DPOC e podem ser prescritos de forma regular ou somente quando necessário para prevenir ou reduzir os sintomas. Os β -agonistas agem diretamente no músculo liso bronquial causando broncodilatação, enquanto que os anticolinérgicos agem inibindo o tônus brônquico em repouso e a produção de muco pelas glândulas submucosas^{9,10}. Os efeitos broncodilatadores dos β -agonistas de curta ação duram de 4 a 6 horas, enquanto que os de longa ação duram mais de 12 horas, sendo esses últimos mais convenientes e mais efetivos na manutenção do alívio dos sintomas¹.

As metilxantinas orais, como a teofilina, representam outra classe de broncodilatadores, mas seu uso rotineiro não é recomendado devido ao seu efeito broncodilatador inferior ao das demais drogas e ao seu desfavorável perfil de risco/benefício^{11,12}.

Os anticolinérgicos de curta ação, como o brometo de ipratrópio, bloqueiam os receptores muscarínicos M2 e M3 e seus efeitos broncodilatadores duram até 8 horas¹. No Brasil, o ipratrópio é indicado como broncodilatador no tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à DPOC, incluindo bronquite crônica, enfisema e asma¹³.

O brometo de tiotrópio é um anticolinérgico de longa ação que apresenta afinidade similar pelos subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. Quando administrado por inalação, é seletivo para o brônquio, levando à broncodilatação. Seu efeito broncodilatador dura mais de 24 horas^{1,14}.

4. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Brometo de tiotrópio

Nome comercial: Spiriva®

OBS.: A apresentação com registro vigente é solução inalatória na concentração de 2,5 mcg de brometo de tiotrópio por dose, acompanhada do inalador Respimat®. Os registros das apresentações com forma farmacêutica cápsula contendo pó para inalação por via oral, na concentração 18 mcg, encontram-se inativos.

Fabricante: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: É indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com DPOC, incluindo bronquite crônica e enfisema, para o tratamento da dispneia associada, melhora do comprometimento da qualidade de vida da DPOC e redução das exacerbações.

Posologia e Forma de Administração: A posologia diária recomendada é a inalação de duas doses (puffs) uma vez ao dia, pelo inalador Respimat®, no mesmo horário do dia.

Apresentações disponíveis e preço CMED:

APRESENTAÇÃO	PF ICMS 18%**	PMVG ICMS 18%***
2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + RESPIMAT*	R\$ 192,36	R\$ 150,29

Fonte: Lista de preços de medicamentos CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (15/03/2013). Disponível em: www.anvisa.gov.br

* Apresentação com registro vigente

** Preço Fábrica – ICMS 18%

*** Preço Máximo de Venda ao Governo – ICMS 18%

Contraindicações: Normalmente, a DPOC não ocorre em crianças. A segurança e eficácia de tiotrópio em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Eventos adversos: As reações adversas comuns ($\geq 1:100 < 1:10$), citadas em bula, são os distúrbios gastrointestinais: boca seca, em geral leve.

5. ANÁLISE DAS INFORMAÇÕES APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

Demandante: Ministério Público do Estado do Paraná

De acordo com o demandante, a DPOC é uma doença passível de prevenção e tratamento, porém o SUS ainda não disponibiliza tratamento adequado para tanto.

A Advocacia Geral da União solicitou à CONITEC o cumprimento da decisão judicial no sentido de incluir o Brometo de Tiotrópio (Spiriva) no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a DPOC do Ministério da Saúde.

O demandante não apresentou evidências científicas.

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – PCDT para o tratamento da DPOC ainda não foi publicado. Em sua Consulta Pública (nº 4, de 16 de maio de 2012)¹⁵, foram preconizados os seguintes tratamentos: os corticosteroides beclometasona, budesonida, prednisona, prednisolona e hidrocortisona; os β 2-agonistas de curta ação fenoterol e salbutamol; os β 2-agonistas de longa ação (β 2LA) formoterol e salmeterol; e o anticolinérgico de curta ação ipratrópio (Quadro 3). Esses medicamentos já são disponibilizados pelo SUS para tratamento da asma.

QUADRO 3 - TRATAMENTO MEDICAMENTOSO CONFORME DIFERENTES NÍVEIS DE GRAVIDADE DA DPOC NO PACIENTE CLINICAMENTE ESTÁVEL – CONSULTA PÚBLICA Nº 4 (16/05/2012)

ESTÁDIO	TRATAMENTO – MEDICAMENTOS
Estádio I Leve	Sintomas eventuais: β 2-agonista de curta ação conforme necessidade (alívio e antes de exercício).
Estádio II Moderada	Alívio: β 2-agonista de curta ação ou anticolinérgico de curta ação em uso se necessário. Uso regular: β 2-agonista de curta ação ou ipratrópio fixo cada 4-6h. Se não houver melhora, associar β 2-agonista de curta ação e ipratrópio em

	esquema fixo a cada 4-6 h. Sintomas persistentes com broncodilatadores de curta ação em uso associado, em doses plenas diárias: substituir por β 2LA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia, mantendo ou não o ipratrópio.
Estádio III Grave	Brometo de ipratrópio em uso regular (cada 4-6 h) mais β 2LA (formoterol ou salmeterol) 2x/dia. Associar corticoide inalatório (se 2 ou mais exacerbações moderadas a graves ao ano*); suspender se não for observada melhora sintomática após 3-6 meses**; considerar suspensão na ocorrência de pneumonia. Oxigenoterapia conforme avaliação.
Estádio IV Muito grave	Todos os relacionados no estágio III; Considerar corticoterapia oral na menor dose possível capaz de obter melhora sintomática. Oxigenoterapia contínua.

* Que exijam tratamento com antibiótico e corticosteroide.

** A melhora clínica deve ser aferida objetivamente, incluindo redução de dispneia avaliada pela escala MRC, melhora da tolerância ao exercício, função pulmonar, ocorrência e gravidade de exacerbações.

Fonte: Ministério da Saúde. Consulta Pública nº 4, de 16 de maio de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT (2004) recomenda o uso do tiotrópio para DPOC. Os estados brasileiros de São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Ceará e o Distrito Federal incorporaram o tiotrópio em seus respectivos protocolos clínicos estaduais para tratamento da DPOC, para pacientes com alto risco de exacerbações e sintomas persistentes, apesar de tratamento com β 2LA^{12,16-20}.

O consenso da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT (2004) segue as recomendações e o estadiamento da DPOC da diretriz da iniciativa GOLD¹² e recomenda o uso do tiotrópio como alternativa ou em associação aos β 2LA. (Quadro 4)

QUADRO 4 - RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT) SOBRE TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Estádio da DPOC	Recomendações
Estádio 1 - Leve	β 2-agonista de curta duração e/ou ipratrópio, quando necessário
Estádio 2 - Moderada	Reabilitação pulmonar Sintomas eventuais: β 2- agonista de curta duração e/ou ipratrópio, quando necessário Sintomas persistentes: β 2-agonista de longa duração e/ou tiotrópio
Estádio 3 - Grave	Reabilitação Pulmonar β 2-agonista de longa duração e tiotrópio Acrescentar xantina de longa duração, se persistirem sintomas Corticoide inalatório se exacerbações frequentes (> 2 exacerbações ao ano)

Estádio 4 - Muito grave	Reabilitação Pulmonar β2-agonista de longa duração e tiotrópio Acrescentar xantina de longa duração, se persistirem sintomas Corticoide inalatório se exacerbações frequentes (> 2 exacerbações ao ano) Oxigenoterapia Estudar indicações cirúrgicas para o tratamento do enfisema (cirurgia redutora de volume pulmonar, bulectomia ou transplante pulmonar).
--------------------------------	---

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 30, n. Supl 5, p. S1-S42, 2004.

A diretriz da agência do Reino Unido *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)¹⁰, atualizada em 2010, segue as mesmas recomendações do GOLD e recomenda o uso de tiotrópio.

Para avaliar a eficácia e segurança do tiotrópio no tratamento da DPOC, foi realizada uma pesquisa na literatura científica, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) e avaliações de tecnologias em saúde (ATS), consideradas as melhores evidências para avaliar a eficácia de um tratamento. Foram considerados os estudos publicados até 04 de março de 2013.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library* e *Medline* (via *Pubmed*) e nas agências inglesa e canadense, respectivamente NICE e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

Foram selecionadas somente as RS, com metanálise de dois ou mais ECR, e as ATS que realizaram RS com metanálise de dois ou mais ECR, sobre o uso do brometo de tiotrópio em pacientes com DPOC. Foram selecionadas as referências publicadas em português, inglês ou espanhol.

Não foram selecionadas RS sem metanálise, revisões narrativas, resumos, estudos sobre monitoramento do horizonte tecnológico, avaliações econômicas, diretrizes ou protocolos clínicos, estudos repetidos, estudos sobre outras tecnologias ou sobre outras doenças, protocolos de revisão, opiniões de especialistas e diretrizes clínicas.

As palavras-chave e o número de estudos encontrados e selecionados em cada base de dados se encontram no quadro abaixo.

QUADRO 5 - PESQUISA POR EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA EM BASES DE DADOS

Base de dados	Palavras-chave	Estudos encontrados	Estudos selecionados
CRD ⁱ	(tiotropium) IN DARE, HTA	43	20
<i>The Cochrane Library</i> ⁱⁱ	"tiotropium" in Title, Abstract or Keywords	11 (Cochrane Reviews)	1
<i>Medline (via Pubmed)</i> ⁱⁱⁱ	"tiotropium"[Supplementary Concept] AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	48	1
NICE ^{iv}	tiotropium	2	0
CADTH ^v	tiotropium	9	0

Na base CRD, foram selecionadas 20 de 43 referências encontradas. Na base *The Cochrane Library*, foram encontradas 11 referências e uma foi selecionada; as outras 10 já haviam sido selecionadas na base CRD. Na base *Medline (via Pubmed)*, das 48 referências encontradas, 1 foi selecionada e 20 foram as mesmas selecionadas nas bases CRD e *The Cochrane Library*. Na agência NICE nenhum estudo sobre o tiotrópio foi encontrado e na CADTH, as referências encontradas não preencheram os critérios de inclusão especificados previamente.

Os desfechos considerados foram mortalidade, hospitalização, exacerbação, melhora na qualidade de vida, melhora nos sintomas da dispneia e eventos adversos.

Nos estudos de DPOC, a melhora na qualidade de vida é geralmente avaliada pelo questionário específico *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ), desenvolvido na Universidade St. George de Londres, para medir o comprometimento na saúde em pacientes com asma e DPOC, sendo validado para ambas as doenças. Uma melhora (redução) de quatro unidades no escore total do questionário é considerada a mínima diferença clinicamente significativa²³.

Para avaliar a dispneia, os estudos utilizam o índice de dispneia transicional (*Transitional Dyspnoea Index – TDI*), que é um instrumento comumente utilizado para avaliar a falta de ar e o impacto de intervenções sobre esse desfecho. A redução de um ponto no escore desse índice é considerada clinicamente significativa²⁴.

ⁱ Centre for Reviews and Dissemination. Disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/SearchPage.asp>

ⁱⁱ The Cochrane Library. Disponível em: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

ⁱⁱⁱ Pubmed. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

^{iv} National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/>

^v Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <http://www.cadth.ca/>

Um estudo que avaliou a diferença entre tipos de inaladores usados para a administração do tiotrópio não foi considerado. Além de incluir os inaladores Respimat® e Handihaler®, incluiu outros tipos de inaladores. Não foram encontradas diferenças entre os inaladores nos desfechos avaliados e o desfecho mortalidade, segundo o autor, não foi incluído em nenhum estudo avaliado²².

Ao todo, foram selecionadas 22 referências, sendo 21 RS e uma ATS da agência belga *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*²¹, sobre o uso do brometo de tiotrópio em pacientes com DPOC moderada a grave. Os resultados desses estudos serão apresentados a seguir, agrupados pelos desfechos considerados nos mesmos. Os dados extraídos dos estudos encontram-se em anexo.

Mortalidade por todas as causas

As metanálises de Barr *et al.* (2006)²⁵, Rodrigo *et al.* (2007 e 2009)^{26,27}, Kliber *et al.*(2010)²⁸, Karner *et al.* (2011)²⁹, Baker *et al.* (2009)³⁰, Karner *et al.* (2012a e 2012b)^{31,32}, Chong *et al.* (2012)³³ e Dong *et al.* (2013)³⁴ e a ATS da agência belga KCE²¹ avaliaram os efeitos do brometo de tiotrópio no desfecho mortalidade por todas as causas.

O tiotrópio não apresentou diferenças estatisticamente significativas neste desfecho em relação ao placebo^{21,25-28}, ipratrópio^{21,25} ou β 2LA^{21,25,27,33}. Entretanto, o tiotrópio aumentou a mortalidade em relação à terapia combinada de β 2LA e corticosteroide inalatório (CI) em 4 estudos^{21,27,28,30}.

A combinação de tiotrópio com β 2LA não foi diferente do tiotrópio isolado no desfecho mortalidade³¹. Quando associado à terapia combinada de β 2LA e corticosteroide inalatório (β 2LA+CI), o tiotrópio não apresentou diferenças estatisticamente significativas na mortalidade, em relação à monoterapia com tiotrópio (3 ECR)²⁹.

Em uma metanálise de cinco ECR, realizada por Singh *et al.* (2011)³⁵, foi observado um aumento no risco de mortalidade geral associado ao uso de tiotrópio via inalador misto Respimat® (n=90/3.686) comparado ao placebo (n=47/2.836), no tratamento da DPOC por período superior a 30 dias. O estudo sugeriu um aumento de mortalidade possivelmente dose-dependente. O autor dessa revisão cita limitações da metanálise como as diferenças existentes entre os estudos, em suas populações, doses de tiotrópio usadas e duração do seguimento; a imprecisão das estimativas devido à baixa taxa de eventos observada; a falta de dados

suficientes nos estudos para verificar as causas específicas das mortes; e a falta de acesso aos dados individuais de cada um dos pacientes.

No estudo de Karner *et al.* (2012b)³² que comparou o tiotrópio com placebo, não houve diferenças na mortalidade total entre os grupos. Entretanto, em análise de subgrupo, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa nesse desfecho entre os subgrupos utilizando os inaladores Respimat® e Handihaler®. Com o inalador Handihaler®, o tiotrópio não apresentou diferenças em relação ao placebo, mas com o Respimat®, o tiotrópio aumentou a incidência de mortalidade numa taxa de 1,8% ao ano.

Na metanálise com combinação de evidência direta e indireta (MTC) de Dong *et al.* (2013)³⁴, usando o modelo de efeitos randômicos, o tiotrópio via inalador Respimat® aumentou a mortalidade total quando comparado ao placebo, ao tiotrópio via inalador Handihaler®, aos β 2LA e β 2LA+CI. Quando o tiotrópio via inalador Handihaler® foi comparado aos β 2LA ou aos β 2LA+CI, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na mortalidade total.

Mortalidade relacionada a eventos respiratórios ou cardiovasculares

Metanálise de Salpeter *et al.* (2006)³⁶ demonstrou que, em relação ao placebo, os anticolinérgicos (4 ECR tiotrópio e 1 ECR ipratrópio) não apresentaram diferenças na ocorrência de mortes respiratórias (causada por evento no trato respiratório inferior, como exacerbação de DPOC, pneumonia ou parada respiratória), enquanto que os β 2LA aumentaram as mortes respiratórias (3 ECR salmeterol e 1 ECR formoterol). Quando comparados entre si, os β 2-agonistas não apresentaram diferenças em relação aos anticolinérgicos.

No estudo de Singh *et al.* (2008)⁴⁵ os anticolinérgicos inalatórios aumentaram significativamente o risco de morte cardiovascular, em relação aos controles. Quando os medicamentos tiotrópio e ipratrópio foram avaliados separadamente, esse aumento do risco permaneceu. Na metanálise de Rodrigo *et al.* (2009)²⁷, esse risco só foi aumentado com o tiotrópio quando este foi comparado à salmeterol/fluticasona, mas não foi diferente em relação aos outros controles.

Em relação à mortalidade cardiovascular, na MTC de Dong *et al.* (2013)³⁴, quando usada metanálise com modelo de efeitos fixos, a mortalidade cardiovascular com tiotrópio via inalador Respimat® foi maior do que com placebo, tiotrópio via inalador Handihaler®, β 2LA e

β 2LA+CI. Não houve diferenças na mortalidade cardiovascular nas comparações de tiotrópio via inalador Handihaler® com β 2LA e com β 2LA+CI, usando modelo de efeitos fixos ou randômicos.

Redução dos episódios de exacerbação da DPOC

Sin *et al.* (2003)³⁷, Barr *et al.* (2005 e 2006)^{25,38}, Rodrigo *et al.* (2007)²⁶, Van den Bruel *et al.* (2010)³⁹, Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰, Mills *et al.* (2011)⁴¹, Rodrigo *et al.* (2012)⁴², Karner *et al.* (2012b)³² e a ATS da agência KCE²¹ mostraram que o tiotrópio foi superior ao placebo^{21,25,26,32,37-40} e ao ipratrópio^{21,25,37-40} na redução dos episódios de exacerbação de DPOC, mas não apresentou diferenças em relação aos β 2LA^{21,25,26,37,40} e à associação β 2LA+CI^{21,41}.

Na metanálise de Van den Bruel *et al.* (2010)³⁹, o tiotrópio reduziu a frequência de episódios de exacerbação de forma estatisticamente significativa em relação salmeterol, embora o estudo original não tenha demonstrado significância estatística nessa diferença. A metanálise sugere ausência da inclusão de estudos com resultados menos favoráveis. Na MTC de Baker *et al.* (2009)³⁰, o tiotrópio reduziu a chance de uma exacerbação em 15% quando comparado aos β 2LA e em 19% quando comparado aos CI. Na metanálise de Chong *et al.* (2012)³³, o tiotrópio reduziu a chance de ocorrência de episódios de exacerbação, em relação aos β 2LA, mas quando os β 2LA foram avaliados separadamente não houve diferenças em relação ao tiotrópio.

No estudo de Wu *et al.* (2009)⁴³, realizado em pacientes chineses, o tiotrópio foi superior ao placebo, mas não ao ipratrópio.

No estudo de Wang *et al.* (2011)⁴⁴, Mills *et al.* (2011)⁴¹ e Rodrigo *et al.* (2012)⁴², as reduções dos episódios de exacerbação de DPOC não foram estatisticamente diferentes entre a associação de β 2LA com tiotrópio e a monoterapia com tiotrópio. A terapia tripla de tiotrópio associado a β 2LA + CI também não apresentou diferenças em relação ao tiotrópio isolado nesse desfecho. O tiotrópio como terapia adicional à β 2LA não foi diferente do β 2LA isolado e como terapia adicional à β 2LA + CI, não foi diferente da associação β 2LA + CI^{41,42}.

Hospitalizações relacionadas às exacerbações da DPOC

Nas metanálises de Barr *et al.* (2005 e 2006)^{25,38}, Salpeter *et al.* (2006)³⁶, Rodrigo *et al.* (2007)²⁶, Van den Bruel *et al.* (2010)³⁹, Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰, Karner *et al.* (2012b)³² e na ATS

da agência KCE²¹, o tiotrópio foi superior ao placebo na redução das hospitalizações relacionadas às exacerbações da DPOC.

Nos estudos Barr *et al.* (2005)³⁸, Van den Bruel *et al.* (2010)³⁹ e Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰, o tiotrópio foi superior ao ipratrópio, mas nos estudos Barr *et al.* (2006)²⁵ e KCE²¹ não houve diferenças significativas.

O tiotrópio não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação ao salmeterol nos estudos Barr *et al.* (2006)²⁵, Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰ e na ATS da KCE²¹, nem em relação à associação salmeterol/fluticasona^{21,36}. No estudo de Salpeter *et al.* (2006)³⁶, os β 2LA aumentaram as hospitalizações quando comparados aos anticolinérgicos, mas não foram diferentes do placebo. No estudo de Chong *et al.* (2012)³³, o tiotrópio reduziu as hospitalizações relacionadas às exacerbações, em relação aos β 2LA, mas não houve diferenças entre os grupos nos episódios de hospitalização por todas as causas.

No estudo de Karner *et al.* (2011)²⁹ e de Karner *et al.* (2012a)³¹, não houve diferenças estatisticamente significativas entre a monoterapia com tiotrópio e a associação de tiotrópio com terapia combinada de β 2LA + CI (3 ECR) ou a associação de tiotrópio com β 2LA.

Melhora na qualidade de vida relacionada à saúde

Barr *et al.* (2005)³⁸, Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰, Karner *et al.* (2012b)³² e a ATS da KCE²¹ mostraram que, em relação ao placebo e ao ipratrópio, o tiotrópio foi superior na melhora da qualidade de vida, mas não foi diferente do salmeterol^{21,38,40}, nem da associação salmeterol/fluticasona²¹.

A associação de β 2LA + CI melhorou a qualidade de vida dos pacientes em relação ao tiotrópio⁴².

A combinação de tiotrópio com β 2LA provocou melhoras na qualidade de vida em relação ao tiotrópio isolado^{32,42}.

O estudo de Karner *et al.* (2011)²⁹ e de Rodrigo *et al.* (2012)⁴² mostrou que a associação do tiotrópio à terapia combinada de β 2LA + CI obteve melhoras estatisticamente, mas não clinicamente significativas, na qualidade de vida, em relação ao tiotrópio isolado ou associado ao placebo.

Melhora nos sintomas da dispneia

As metanálises de Barr *et al.* (2005)³⁸ e Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰ e a ATS da KCE²¹ mostraram que, em relação ao placebo e ao ipratrópio, o tiotrópio melhorou os sintomas de dispneia, mas não foi diferente do salmeterol e da associação salmeterol/fluticasona. No estudo de Chong *et al.* (2012)³³, o tiotrópio também não apresentou diferenças nos sintomas da dispneia quando comparado aos β 2LA.

A adição de tiotrópio a outras terapias (salmeterol, formoterol, salmeterol/fluticasona ou budesonida/formoterol) foi significativamente superior à monoterapia com tiotrópio na proporção de pacientes com uma mudança clinicamente significativa nos sintomas da dispneia em dois estudos^{42,44}.

Relato de eventos adversos com o tiotrópio

De acordo com os estudos de Barr *et al.* (2006)²⁵, Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰ e Rodrigo *et al.* (2007)²⁶, o tiotrópio provocou aumento da incidência de boca seca, em relação ao placebo, ipratrópio e salmeterol.

No estudo de Barr *et al.* (2006)²⁵, o tiotrópio aumentou a incidência de infecções do trato urinário em relação ao placebo e ipratrópio. Não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência de arritmias e fibrilação atrial, em relação ao placebo, mas ao se excluir um ensaio que provocava heterogeneidade entre os estudos, a frequência de arritmia foi significativamente maior com tiotrópio do que com placebo.

No estudo de Wu *et al.* (2009)⁴³, em pacientes chineses, não houve diferenças no perfil de eventos adversos com o tiotrópio em relação ao placebo e ao ipratrópio. O evento adverso mais comum com o tiotrópio foi boca seca. Outros eventos incluíram retenção urinária, dor de garganta, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e resultados anormais de testes laboratoriais. O único evento adverso grave ocorreu em um paciente e provocou sua saída do estudo foram palpitações e taquicardia.

Nos estudos de Yohannes *et al.* (2011)⁴⁰ e Chong *et al.* (2012)³³, o tiotrópio apresentou um risco menor de eventos adversos graves do que os β 2LA.

Nos estudos de Wang *et al.* (2011)⁴⁴ e Rodrigo *et al.* (2012)⁴², não houve diferenças estatisticamente significativas nos eventos adversos entre a associação de β 2LA com tiotrópio em relação à monoterapia com tiotrópio. Os eventos adversos mais frequentes relatados foram exacerbações de DPOC, nasofaringite, tosse, cefaleia, boca seca e diarreia⁴⁴.

As metanálises de Karner *et al.* (2011)²⁹ e de Rodrigo *et al.* (2012)⁴² mostraram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre a monoterapia com tiotrópio e a associação de tiotrópio com terapia combinada de corticosteroide e β 2-agonistas (3 ECR).

No estudo de Rodrigo *et al.* (2012)⁴², houve mais eventos adversos graves e casos de pneumonia no grupo β 2LA + CI do que no grupo tiotrópio.

Eventos cardiovasculares

Singh *et al.* (2008)⁴⁵ mostraram que os anticolinérgicos inalatórios aumentaram significativamente o risco de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), em relação aos controles. Em análise de sensibilidade, restrita aos cinco estudos com maior tempo de seguimento (> 6 meses), esse aumento do risco permaneceu, mesmo quando os medicamentos tiotrópio e ipratrópio foram avaliados separadamente. Em relação aos componentes individuais, os anticolinérgicos aumentaram significativamente os riscos de IAM e de morte cardiovascular, mas não de AVC, nem de morte por todas as causas.

Na metanálise de Rodrigo *et al.* (2009)²⁷, o tiotrópio não aumentou o risco de eventos cardiovasculares importantes (risco de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal), quando comparado aos controles, exceto quando comparado à salmeterol/fluticasona. Comparando seu estudo ao de Singh *et al.* (2008)⁴⁵, Rodrigo *et al.* (2009)²⁷ alegaram que, em sua revisão, além de ser considerado somente o tiotrópio, foram incluídos 9 ECR novos do tiotrópio, não considerados na metanálise realizada por aqueles autores.

Recomendações da diretriz do NICE

Apesar da maior parte da evidência científica não mostrar superioridade do tiotrópio em relação aos β 2LA, além de indicar um possível aumento do risco de mortalidade total e cardiovascular, principalmente com o uso do inalador Respimat®, a diretriz do NICE¹⁰, publicada em 2010, recomendou o uso do tiotrópio como alternativa, ou como terapia associada, aos β 2LA e aos β 2LA + CI.

De acordo com os autores dessa diretriz, nas evidências científicas avaliadas em sua elaboração, não houve diferenças significativas entre tiotrópio e β 2LA (salmeterol ou formoterol) na proporção de pacientes com exacerbações, necessitando de terapia adicional ou hospitalização. Os estudos de custo-efetividade avaliados mostraram que o tiotrópio foi

custo-efetivo em relação aos β 2LA, dentro dos limiares de disposição a pagar dos países onde foram realizados. O desfecho de eficácia considerado nos estudos de custo-efetividade foi o efeito dos tratamentos nas exacerbações, mas consideraram como fonte de dados de eficácia somente 1 ensaio clínico, o que superestimou o resultado (o agrupamento dos dados desse ensaio com os de outro, também identificado pelos revisores do NICE, mostrou uma menor diferença nas exacerbações entre os grupos). O grupo elaborador da diretriz do NICE concluiu que o tiotrópio e os β 2LA são clinicamente efetivos e que não há evidências suficientes que diferenciem os tratamentos e favoreçam um em relação a outro. Portanto, o grupo recomendou o uso de tiotrópio ou de β 2LA para tratamento inicial de manutenção da DPOC¹⁰.

Ainda de acordo com a diretriz do NICE, não houve diferenças significativas entre o tiotrópio e a combinação de β 2LA + CI nos desfechos clínicos (as diferenças estatisticamente significativas na melhora da qualidade de vida da associação β 2LA+ CI não foram clinicamente significativas em relação ao tiotrópio), por isso recomendou o uso de tiotrópio ou de β 2LA + CI como terapia inicial de manutenção¹⁰.

O grupo elaborador da diretriz concluiu que não há evidência favorecendo a associação tiotrópio + β 2LA, mas que pode haver algum benefício para pacientes sintomáticos apesar de tratamento com β 2LA e para os quais a terapia com β 2LA + CI não é apropriada ou possível, e por isso recomendou o uso dessa associação nesse grupo de pacientes¹⁰.

O NICE também recomendou a terapia tripla com tiotrópio + β 2LA + CI para os pacientes que permanecem sintomáticos mesmo com o uso da terapia com β 2LA + CI, apesar das evidências de benefício clínico com a terapia tripla advirem de análise de subgrupo não planejada inicialmente no desenho do estudo, além de apresentarem outras limitações metodológicas, como randomização inadequada. O NICE ressaltou a necessidade de evidência de melhor qualidade sobre a terapia tripla¹⁰.

A diretriz do NICE não recomendou o ipratrópio como terapia de manutenção da DPOC¹⁰.

Em relação ao risco de mortalidade associado ao tiotrópio, as metanálises que mostraram esse aumento de risco foram publicadas após a publicação da diretriz do NICE. Somente um estudo⁴⁵ que mostrou aumento significativo do risco de morte cardiovascular com o uso dos anticolinérgicos foi publicado antes dessa diretriz, mas esse estudo foi criticado por metanálise posterior²⁷, que incluiu novos estudos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas disponíveis até o momento mostraram que, em geral, o brometo de tiotrópio reduziu a frequência de episódios de exacerbação e de hospitalização, quando comparado ao placebo e ipratrópio, mas não quando comparado aos β 2LA e aos β 2LA + CI, na maioria dos estudos. Em dois estudos, Baker *et al.* (2009)³⁰ e Chong *et al.* (2012)³³, o tiotrópio reduziu a chance de ocorrência de episódios de exacerbação, em relação aos β 2LA. No estudo de Chong *et al.* (2012)³³, o tiotrópio reduziu as hospitalizações relacionadas às exacerbações, em relação aos β 2LA. A adição de tiotrópio à terapia com β 2LA ou β 2LA + CI não trouxe benefícios nas exacerbações e hospitalizações em relação ao uso do tiotrópio isolado, dos β 2LA isolados ou ainda da associação β 2LA + CI.

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

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

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

Alguns estudos demonstraram um aumento na mortalidade com o uso do tiotrópio em relação à terapia combinada de β 2LA e CI. Nas metanálises de Singh *et al.* (2011)³⁵, Karner *et al.* (2012b)³² e Dong *et al.* (2013)³⁴, o tiotrópio via inalador Respimat® aumentou a mortalidade total em relação ao placebo, aos β 2LA, aos β 2LA+CI ou ao próprio tiotrópio administrado via inalador Handihaler®.

Nas metanálises de Singh *et al.* (2008)⁴⁵ e de Dong *et al.* (2013)³⁴, o tiotrópio aumentou o risco de morte cardiovascular quando comparado aos controles e na metanálise de Rodrigo *et al.* (2009)²⁷, esse risco só foi aumentado em relação à associação salmeterol/fluticasona.

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

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 14ª reunião, realizadas nos dias 03 e 04 de abril de 2013, apreciaram a proposta de incorporação do brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC e basearam sua deliberação no seguinte fato: até o momento, os estudos não demonstraram benefícios significativos do tiotrópio em relação aos β 2LA ou à associação de β 2LA+CI. Além disso, em alguns estudos, o medicamento aumentou o risco de mortalidade total ou cardiovascular, principalmente quando utilizado com o inalador Respimat®.

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

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 19/04/2013 a 08/05/2013. Foram recebidas 2 contribuições durante a consulta pública do relatório da CONITEC, que tratou da demanda sobre “Brometo de tiotrópio para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”. Somente são consideradas as contribuições de consulta pública que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio. As duas contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, conforme comentários a seguir.

Foram recebidas duas contribuições sobre o tema, uma de associação de pacientes do Espírito Santo e outra da empresa produtora do medicamento, Boehringer.

Segue descrição da contribuição da associação de pacientes: “ Tiotrópio foi o primeiro tratamento que demonstrou eficácia no combate à doença com retardamento da evolução natural da doença, melhora dos sintomas clínicos e da qualidade de vida. Todas as outras medicações eram "emprestadas" do tratamento pertinente à asma. Além do tiotrópio já existem outras terapêuticas viáveis que vêm para somar ao já conseguido com o tiotrópio”. Foi anexado um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sobre o efeito de curto prazo do tiotrópio nos portadores de DPOC em tratamento com beta2-agonista. O desfecho foi dispneia e a conclusão do estudo foi que a associação do tiotrópio ao salmeterol resultou em melhora sintomática e funcional em curto prazo⁴⁶. O estudo apresentado demonstra resultado superior da associação salmeterol+tiotrópio sobre a monoterapia com salmeterol ou tiotrópio (resultado já indicado no relatório). Entretanto, considerando o desenho e os resultados do estudo, não há como se afirmar que Respimat é superior aos comparadores adequados disponíveis no SUS utilizados na mesma linha de tratamento de DPOC, β 2LA ou a associação de β 2LA+CI, de modo que, essa evidência não altera as conclusões já apresentadas acerca do tema.

A Boehringer Ingelheim do Brasil se manifestou para “...esclarecer alguns pontos do Relatório de Recomendação da CONITEC – nº 68 sobre a eficácia e a segurança do brometo de tiotrópio para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Anexo um relatório que cita diversas evidências científicas que comprovam a eficácia e a segurança do brometo de tiotrópio para o tratamento de pacientes com DPOC. Com base no exposto favor reavaliar a afirmação do relatório da CONITEC que diz ‘até o momento, os estudos não demonstraram benefícios significativos do tiotrópio em relação aos beta2LA ou à associação de beta2LA+CI. Além disso, em alguns estudos, o medicamento aumentou o risco de mortalidade total ou cardiovascular, principalmente quando utilizado com o inalador Respimat®’ pois a mesma não reflete os dados clínicos de eficácia e segurança do brometo de tiotrópio publicado na literatura médica especializada.”

A primeira parte do documento anexado trata dos benefícios clínicos do tiotrópio em relação aos β 2LA ou β 2LA+CI. O primeiro estudo, UPLIFT (Tashkin, 2008)⁴⁷, traz resultados importantes, porém, os mesmos foram avaliados pelas metanálises incluídas no relatório em

conjunto com resultados de outras evidências. Os resultados das metanálises já foram discutidos e a referência apresentada não traz informações novas acerca do tema.

A segunda evidência, Donaldson *et al.* (2010)⁴⁸ não trata especificamente de medicamentos para prevenção de exacerbação, mas sim, relaciona episódios de exacerbação à ocorrência de infarto agudo de miocárdio e acidente vascular cerebral. Assim, não apresenta elementos novos sobre o uso de Respimat em DPOC.

Ainda sobre os benefícios clínicos de tiotrópio, foi apresentado o estudo POET⁴⁹, que obteve como resultado uma redução maior na primeira exacerbação e nas exacerbações graves com tiotrópio quando comparado ao salmeterol. No relatório foram incluídas 8 estudos (metanálise, revisão sistemática ou avaliação de tecnologia) que compararam tiotrópio e β 2-agonista em relação ao desfecho exacerbação, sendo que, 5 deles concluíram que não há diferença entre eles, e 3 que o tiotrópio foi superior. Somando-se os resultados controversos já descritos no relatório às evidências do estudo POET, ainda existe um cenário de incerteza quanto à superioridade do tiotrópio em reduzir episódios de exacerbações em relação aos β 2-agonistas.

A segunda parte do documento aborda a segurança do inalador Respimat. A empresa traz um primeiro estudo que avalia a eficácia de 3 apresentações diferentes de tiotrópio em pacientes com DPOC⁵⁰. O estudo avaliou a farmacocinética das diferentes apresentações, porém, não foram avaliados desfechos de segurança como mortalidade, por exemplo, de modo, que os dados apresentados por esse estudo não são suficientes para afirmar sobre a segurança de uso do Respimat.

Em seguida foram evidenciadas pela empresa as limitações sobre a revisão sistemática conduzida por Singh *et al.* (2011)³⁵, estudo incluído pela Secretaria Executiva da Conitec, que avalia risco de mortalidade com o uso de Respimat comparado ao placebo. O relatório da Conitec também traz essa discussão sobre as limitações do estudo. Entretanto, essa não foi a única evidência apresentada para abordar o desfecho mortalidade. Foram considerados outros estudos, sendo que alguns não evidenciaram diferença entre tiotrópio e placebo em relação à mortalidade por todas causas^{21,25-28} e outros que mostraram aumento da mortalidade total com Respimat em comparação ao placebo³⁴ e ao Handihaler^{32,34}. Esses resultados controversos traduzem a incerteza que ainda há em relação ao desfecho mortalidade com o uso de Respimat.

Foi apresentada pela empresa uma revisão sistemática que avaliou a segurança em relação a desfechos cardiovasculares do uso de tiotrópio em comparação ao placebo⁵¹. A conclusão é de que tiotrópio foi associado com uma redução de risco de mortalidade por todas causas e por causa cardiovascular. Entretanto, os resultados referentes ao uso de Respimat e de Handihaler foram somados, de modo que essa evidência não esclarece a questão relativa à segurança especificamente do Respimat, principalmente em comparação ao Handihaler. O último estudo apresentado trata do Handihaler e o risco de eventos cardio-cerebrovasculares e mortalidade em pacientes com DPOC⁵². O Handihaler não está disponível no Brasil e os resultados desse estudo não contribuem para avaliação da segurança do Respimat.

A empresa traz ainda a informação de que há um estudo não concluído, o TIOSPIR, que está avaliando a eficácia e segurança do Respimat e do Handihaler e um estudo conduzido pela empresa que se encontra em fase de publicação para avaliar a farmacocinética dos dois dispositivos. Esses estudos podem trazer resultados mais robustos e que reduzam a incerteza quanto à segurança do Respimat.

Assim, as evidências incluídas pela Conitec, somados àquelas apresentadas pela empresa, não são suficientes para estabelecer definitivamente os benefícios clínicos e a segurança especificamente em relação ao Respimat, apresentação disponível no Brasil, de modo que, não há alteração na recomendação do plenário da Conitec.

Por fim, quanto à solicitação da empresa para reavaliação da "... afirmação do relatório da CONITEC que diz 'até o momento, os estudos não demonstraram benefícios significativos do tiotrópio em relação aos beta2LA ou à associação de beta2LA+CI. Além disso, em alguns estudos, o medicamento aumentou o risco de mortalidade total ou cardiovascular, principalmente quando utilizado com o inalador Respimat®' pois a mesma não reflete os dados clínicos de eficácia e segurança do brometo de tiotrópio publicado na literatura médica especializada." a Conitec procederá alteração no trecho relatório. Segue alteração:

Até o momento, os estudos disponíveis não são suficientes i) para estabelecer definitivamente os benefícios clínicos do tiotrópio em relação aos beta2LA ou à associação de beta2LA+CI e ii) para demonstrar a segurança especificamente em relação ao Respimat.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/06/2013 deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do brometo de tiotrópio para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 50/2013.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 36, DE 6 DE AGOSTO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento brometo de tiotrópio para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento brometo de tiotrópio para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica no SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-a-incorporacao-de-tecnologias-no-sus-2013>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União (DOU) nº 151 em 07 de agosto de 2013, seção 1, pág. 39.

12.REFERÊNCIAS

- 1 GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: 80 p. 2011.
- 2 RENNARD, S. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging.: 2012 UpToDate, Inc. Version 19.3 2011.
- 3 World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Causes of COPD., 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/respiratory/copd/causes/en/index.html>>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2012.
- 4 World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Burden of COPD., 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2012.
- 5 World Health Organization. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. World Health Statistics 2008., 2008. Disponível em: <http://www.who.int/gard/news_events/World_Health_Statistics_2008/en/>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2012.
- 6 MENEZES, A. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. Cad. Saúde Pública, v. 21, n. 5, p. 1565-1573, 2005.
- 7 _____. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease., v. 12, n. 7, p. 709–712, 2008.
- 8 Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde On-line. BRASIL 2012.
- 9 GAEBEL, K. et al. *Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Internet]. CADTH technology report; no. 127. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2010.
- 10 National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care., London: National Clinical Guideline Centre., 2010. Disponível em: <<http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>>.
- 11 RUTTEN-VAN MOLKEN, M. et al. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. European Journal of Health Economics, v. 8, n. 2, p. 123-35. Epub 2007 Mar 17., Jun 2007.
- 12 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 30, n. Supl 5, p. S1-S42, 2004.
- 13 Bula ATROVENT®N (brometo de ipratrópio). . 2009. Disponível em: <<<http://www.boehringer.com.br/arquivos/atroventae.pdf>>>. Acesso em: 25 de dezembro.
- 14 Boehringer Ingelheim. Bula SPIRIVA, RESPIMAT (brometo de tiotrópio). 2009. Disponível em: <http://www.boehringer.com.br/arquivos/spiriva_respimat.pdf>. Acesso em: 21 de março de 2012.

- 15 Ministério da Saúde. Consulta Pública nº 4, de 16 de maio de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.: MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012.
- 16 São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde. RESOLUÇÃO SS nº 278, de 26 de julho de 2007. São Paulo 2007.
- 17 Espírito Santo. Secretaria de Estado da Saúde. Portaria 053-R, de 12 de maio de 2009. Vitória: Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica / Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo.
- 18 Ceará. Secretaria da Saúde do Estado. Protocolo de atendimento a pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no Estado do Ceará. Fortaleza: Secretaria da Saúde do Estado do Ceará: 36p p. 2010.
- 19 Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. SES-DF, C. D. P. S. D. E. D. S.-. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal 2012.
- 20 Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde. Resolução Nº 3203 de 03 de abril de 2012. Belo Horizonte 2012.
- 21 NEYT, M. et al. Tiotropium in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Health Technology Assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2009.
- 22 RAM FS, CARVALLHO CR, WHITE J. Clinical effectiveness of the Respimat inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. International Journal of COPD 2011; 6: 129-139
- 23 JONES, P. W. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD, v. 2, n. 1, p. 75-9, 2005.
- 24 WITEK TJ JR, MAHLER DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. Eur Respir J. 2003 Feb;21(2):267-72.
- 25 BARR, R. G. et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Thorax, v. 61, n. 10, p. 854-862, 2006.
- 26 RODRIGO, G. J.; NANNINI, L. J. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther, v. 20, n. 5, p. 495-502, 2007.
- 27 RODRIGO, G. J. et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. Respir Med, v. 103, n. 10, p. 1421-9, Oct 2009.
- 28 KLIBER, A.; LYND, L. D.; SIN, D. D. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res, v. 11, p. 56, 2010.
- 29 KARNER, C.; CATES, C. J. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev, n. 3, p. CD008532, 2011.
- 30 Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. Pharmacotherapy 2009; 29(8): 891-905
- 31 KARNER C, CATES CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2012; Issue 4.

- 32 KARNER C, CHONG J, POOLE P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2012; Issue 7*
- 33 CHONG J, KARNER C, POOLE P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9.
- 34 DONG YH et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013 Jan;68(1):48-56.
- 35 SINGH, S. et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, v. 342, p. d3215, 2011.
- 36 SALPETER, S. R.; BUCKLEY, N. S. Systematic review of clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: beta-agonist use compared with anticholinergics and inhaled corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol*, v. 31, n. 2-3, p. 219-30, 2006 Oct-Dec 2006.
- 37 SIN, D. D. et al. Contemporary Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Scientific Review. *Journal of the American Medical Association*, v. 290, n. 17, p. 2301-2312, 2003.
- 38 BARR, R. G. et al. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, n. 2, p. CD002876, 2005.
- 39 VAN DEN BRUEL, A.; GAILLY, J.; NEYT, M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med*, v. 10, p. 50, 2010..
- 40 YOHANNES, A. M.; WILLGOSS, T. G.; VESTBO, J. Tiotropium for treatment of stable COPD: A meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respiratory Care*, v. 56, n. 4, p. 477-487, 2011.
- 41 MILLS EJ, DRUYTS E, GHEMENT I, PUHAN MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical Epidemiology* 2011; 3(1): 107-129
- 42 RODRIGO GJ, PLAZA V, CASTRO-RODRIGUEZ JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 25(1): 40-47.
- 43 WU, Q. et al. The efficacy and safety of tiotropium in Chinese patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*, v. 14, n. 5, p. 666-74, Jul 2009.
- 44 WANG, J. et al. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*, v. 16, n. 2, p. 350-8, Feb 2011.
- 45 SINGH, S.; LOKE, Y. K.; FURBERG, C. D. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 300, n. 12, p. 1439-50, Sep 2008.
- 46 Fernandes FL; Pavezi VA; Dias SA; Pinto RM; Stelmach R; Cukier A. Efeito de curto prazo do tiotrópio nos portadores de DPOC em tratamento com beta2-agonista. *J Bras Pneumol*, 36(2):181-9, Mar-Apr 2010.
- 47 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; for the UPLIFT® Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 9(15):1543-1554, 2008.
- 48 Donaldson, G et al. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. *CHEST*, 137(5):1091–1097, 2010.

49. Volgemeier C et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 364:1093-103, 2011.
50. van Noord JA et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respiratory medicine*, 103: 22–29, 2009.
51. Celli B et al. Cardiovascular Safety of Tiotropium in Patients with COPD. *Chest*, 137:20-30, 2010.
52. Verhamme e cols. Tiotropium Handihaler and the risk of cardio- or cerebrovascular events and mortality in patients with COPD *Pulm Pharmacol Ther*, 25 (1):19-26, 2012.

13. ANEXO

A seguir serão apresentados os dados extraídos das revisões sistemáticas com metanálise utilizadas neste relatório.

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Dong <i>et al.</i> (2013) ³⁴	Metanálise de 42 ECR - através de combinação de evidência direta e indireta (MTC) Duração: 1 a 1,5 anos	Mortalidade total (42 ECR) – metanálise com modelo de efeitos randômicos Obs.: Os valores com modelo de efeitos fixos foram similares Mortalidade cardiovascular (31 ECR) – metanálise com modelo de efeitos randômicos Mortalidade cardiovascular (31 ECR) – metanálise com modelo de efeitos fixos	Tiotrópio via inalador Respimat versus: Placebo: OR = 1,54 (1,01-2,43) Tiotrópio via inalador Handihaler: OR = 1,66 (1,04-2,75) β2LA: OR = 1,61 (1,002-2,66) β2LA + CI: OR = 1,93 (1,20-3,24) Tiotrópio via inalador Handihaler versus β2LA: OR = 0,97 (0,74-1,26) β2LA+CI: OR = 1,16 (0,88-1,55) Tiotrópio via inalador Respimat versus: Placebo: OR = 2,18 (0,91-6,19) Tiotrópio via inalador Handihaler: OR = 2,18 (0,73-6,48) β2LA: OR = 2,80 (0,91- 8,52) β2LA + CI: 3,00 (1,08-9,95) Tiotrópio via inalador Handihaler versus β2LA: OR = 1,29 (0,67- 2,41) β2LA+CI: OR = 1,37 (0,77-2,92) Tiotrópio via inalador Respimat versus: Placebo: OR = 2,07 (1,09-4,16) Tiotrópio via inalador Handihaler: OR = 2,38 (1,20-4,99) β2LA: OR = 3,04 (1,48-6,55) β2LA + CI: 2,79 (1,37-6,02)
Chong <i>et al.</i> (2012) ³³	Revisão Sistemática de 7 ECR com metanálise (n = 12.223) P: pacientes com DPOC estável I: tiotrópio C: β2LA: formoterol (1 ECR), salmeterol (4 ECR) ou indacaterol (2 ECR) Duração: 12 semanas a 6 meses	Episódios de exacerbação (6 ECR; n = 12.123) Mortalidade Hospitalização devido à exacerbações (4 ECR) Hospitalização por todas as causas (3 ECR) Dispneia (TDI) (3 ECR) Eventos adversos graves não fatais	Tiotrópio x β2LA OR = 0,86 (0,79-0,93); NNT = 29 (19-59) Não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados quando avaliados os diferentes tipos de β2LA OR = 0,82 (0,60-1,13) OR = 0,87 (0,77-0,99) OR = 0,93; (0,57-1,54) Diferença Média = -0,22 (-0,63 a 0,19) OR = 0,88 (0,78-0,99)
Rodrigo <i>et al.</i> (2012) ⁴²	Revisão Sistemática de 20 ECR com metanálise (n = 6803) P: pacientes (>40 anos) com DPOC moderada a grave estável	Mudança em SGRQ TDI	β2LA + tiotrópio X tiotrópio WMD = -1,81 (-3,11, -0,51) WMD = -1,15 (-1,81, -0,48) β2LA + CI X tiotrópio

	<p>I: tiotrópio 18 mcg</p> <p>C: β2LA + tiotrópio (10 ECR), (salmeterol/ fluticasona; 7 ECR), β2LA + CI + tiotrópio (6 ECR)</p> <p>Duração: 4 a 104 semanas</p>	<p>Mudança em SGRQ</p> <p>Eventos adversos graves</p> <p>Pneumonia</p> <p>Mudança em SGRQ</p>	<p>WMD = -2,07 (-2,49, -1,64)</p> <p>OR = 1,33 (1,04, 1,69); NND = 20 (11-119)</p> <p>OR = 2,22 (1,35, 3,63); NND = 25 (15-66)</p> <p>β2LA + CI + tiotrópio X tiotrópio</p> <p>WMD = - 3,95 (-6,18,-1,73)</p>
Karner et al (2012a) ³¹	<p>Revisão Sistemática de 5 ECR com metanálise (n = 3263)</p> <p>P: pacientes com DPOC moderada a grave</p> <p>I: tiotrópio</p> <p>C: tiotrópio + β2LA (indacaterol, formoterol e salmeterol)</p> <p>Duração: 12 semanas a 1 ano</p>	<p>SGRQ (2 ECR; n = 729)</p> <p>Hospitalização (2 ECR; n = 729)</p> <p>Por qualquer causa</p> <p>Por exacerbação</p> <p>Mortalidade (n = 3263)</p>	<p>Tiotrópio x tiotrópio + β2LA</p> <p>Diferença média: -1,61 (-2,93 a -0,29)</p> <p>OR = 1,01 (0,63-1,61)</p> <p>OR = 1,07 (0,63-1,81)</p> <p>Peto OR = 1,56 (0,56-4,33)</p>
Karner et al (2012b) ³²	<p>Revisão Sistemática de 22 ECR com metanálise (n = 23.309)</p> <p>P: pacientes com DPOC</p> <p>I: tiotrópio</p> <p>C: placebo</p> <p>Duração: 3 meses a 4 anos</p>	<p>Número de pacientes com melhora significativa na qualidade de vida medida pelo SGRQ</p> <p>Número de pacientes com deterioração significativa na qualidade de vida medida pelo SGRQ</p> <p>Número de pacientes com exacerbações</p> <p>Hospitalizações devido a exacerbações</p> <p>Hospitalizações por todas as causas</p> <p>Eventos adversos não fatais</p> <p>Mortalidade por todas as causas</p> <p>Mortalidade com tiotrópio via inalador Handihaler</p> <p>Mortalidade com tiotrópio via inalador Respimat</p>	<p>Tiotrópio x placebo</p> <p>OR = 1,52 (1,38-1,68)</p> <p>OR = 0,65 (0,59-0,72)</p> <p>OR = 0,78 (0,70-0,87); NNT = 16 (10-36)</p> <p>OR = 0,85 (0,72-1,00)</p> <p>OR = 1,00 (0,88-1,13)</p> <p>OR = 1,03 (0,97-1,10)</p> <p>Peto OR = 0,98 (0,86-1,11)</p> <p>Peto OR = 0,92 (0,80-1,05)</p> <p>Peto OR = 1,47 (1, 04-2,08)</p>
Mills et al. (2011) ⁴¹	<p>Metanálise de 26 ECR - através de combinação de evidência direta e indireta (MTC)</p> <p>P: pacientes com DPOC moderada a grave</p> <p>I: β2LA (formoterol ou salmeterol), tiotrópio, CI (fluticasona ou budesonida), roflumilaste ou combinação desses medicamentos</p> <p>Duração: 6 meses a 4 anos</p>	<p>Taxa de exacerbações</p>	<p>Tiotrópio x placebo</p> <p>RR = 0,74 (0,66-0,81)</p> <p>Tiotrópio x β2LA</p> <p>RR = 0,88 (0,77- 1,01)</p> <p>Tiotrópio x CI</p> <p>RR = 1,09 (0,93-1,26)</p> <p>Tiotrópio x CI + β2LA</p> <p>RR = 0,94 (0,81-1,07)</p> <p>Tiotrópio + β2LA x β2LA</p> <p>RR = 0,96 (0,66-1,35)</p>

			<p>Tiotrópio + β2LA x Tiotrópio RR = 1,09 (0,77-1,49)</p> <p>Tiotrópio + β2LA + CI x Tiotrópio RR = 0,92 (0,66-1,28)</p> <p>Tiotrópio + β2LA + CI x β2LA + CI RR = 0,99 (0,68-1,40)</p>
Wang et al. (2011) ⁴⁴	<p>Revisão Sistemática de 8 ECR com metanálise</p> <p>P: pacientes com DPOC estável moderada a grave (n = 1.868)</p> <p>I: tiotrópio + formoterol</p> <p>C: tiotrópio em monoterapia</p> <p>Duração: 2 a 24 semanas</p>	<p>Alteração média em VEF1 (0-24 horas)</p> <p>Alteração média em CVF (0-24 horas)</p> <p>Alteração clinicamente significativa em TDI</p> <p>Exacerbações da DPOC</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>Tiotrópio + formoterol x Tiotrópio</p> <p>WMD = 105,48 (90,28-142,12)</p> <p>WMD = 135 (95,80-174,20)</p> <p>OR = 2,34 (1,58-3,46)</p> <p>OR = 0,93 (0,45-1,93)</p> <p>OR = 0,88 (0,70-1,11)</p>
Yohannes et al. (2011) ⁴⁰	<p>Revisão Sistemática de 16 ECR com metanálise</p> <p>P: pacientes com DPOC estável moderada a grave (n = 16.301)</p> <p>I: tiotrópio</p> <p>C: placebo (11 ECR); ipratrópio (2); salmeterol (1); formoterol e tiotrópio + formoterol (1); salmeterol ou placebo (1)</p> <p>Duração: média de 37 semanas (variando de 12 a 208 semanas)</p>	<p>Qualidade de vida relacionada à saúde (medida pelo SGRQ)</p> <p>Dispneia (medida pelo TDI)</p> <p>Exacerbações</p> <p>Hospitalizações relacionadas às exacerbações</p> <p>Eventos adversos Boca seca</p> <p>Evento adverso grave</p>	<p>Tiotrópio x placebo OR = 1,61 (1,38-1,88)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,03 (1,34-3,07)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 1,26 (0,93-1,69)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 1,96 (1,58-2,44)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,10 (1,28-3,44)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 1,08 (0,80-1,45)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 0,83 (0,72-0,94)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 0,86 (0,67-1,11)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 0,89 (0,80-0,98)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,29-1,00)</p> <p>Tiotrópio x formoterol OR = 4,98 (0,58-42,96)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 3,19 (1,79-5,70)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 3,09 (1,68-5,66)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 4,60 (2,37-8,93)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 1,06 (0,97-1,17)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 0,39 (0,16-0,95)</p>

<p>Kliber et al. (2010)²⁸</p>	<p>Revisão Sistemática de 27 ECR com metanálise</p> <p>P: pacientes com DPOC (n = 30.495)</p> <p>I e C: salmeterol/ fluticasona vs placebo (6ECR); formoterol/ budesonida vs placebo (4); salmeterol/ fluticasona vs salmeterol (6); salmeterol vs placebo (5); formoterol vs placebo (4); tiotrópio vs placebo (7); tiotrópio vs ipratrópio (1); salmeterol/ fluticasona vs tiotrópio (1)</p> <p>Duração: 24 semanas a 3 anos</p>	<p>Mortalidade total</p>	<p>Tiotrópio vs placebo, ipratrópio e salmeterol/ fluticasona RR = 1,08 (0,79-1,48)</p> <p>Tiotrópio vs placebo RR = 0,94 (0,80-1,11)</p> <p>Tiotrópio vs ipratrópio RR = 1,51 (0,41-5,5)</p> <p>Tiotrópio vs salmeterol/ fluticasona RR = 1,79 (1,06-3,02)</p>
<p>Van den Bruel et al. (2010)³⁹</p>	<p>Revisão Sistemática de 9 ECR com metanálise</p> <p>P: pacientes com DPOC (n = 16.301) estável moderada a grave</p> <p>I: tiotrópio</p> <p>C: placebo (7 ECR); salmeterol ou placebo (1); ipratrópio (1).</p> <p>Duração: de 6 a 48 meses</p>	<p>Frequência de exacerbações (número de exacerbações por paciente por ano)</p> <p>Frequência de hospitalizações relacionadas à DPOC</p>	<p>Tiotrópio x placebo DM = -0,31 (-0,46 a -0,17)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio DM = -0,23 (-0,31 a -0,15)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol DM = -0,16 (-0,29 a -0,03)</p> <p>Tiotrópio x placebo DM = -0,04 (-0,08 a -0,01)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio DM = -0,06 (-0,09 a -0,03)</p>
<p>Neyt et al. (2009)²¹</p>	<p>Revisão sistemática de 16 ECR com metanálise</p> <p>P: pacientes com DPOC</p> <p>I: tiotrópio</p> <p>C: placebo, ipratrópio, salmeterol ou salmeterol + fluticasona</p>	<p>Proporção de pacientes com ≥ de uma exacerbação</p> <p>Proporção de pacientes com ≥ de uma hospitalização relacionada à DPOC</p> <p>Mortalidade</p> <p>Qualidade de vida</p>	<p>Tiotrópio x placebo OR = 0,77 (0,67-0,88)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 0,86 (0,67-1,11)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol + fluticasona OR = 0,88 (0,71-1,10)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 0,88 (0,79-0,97)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,29-1,01)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol + fluticasona OR = 0,78 (0,57-1,06)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 0,89 (0,78-1,02)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 1,52 (0,41-5,69)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,03-8,80)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol + fluticasona OR = 1,84 (1,07-3,17)</p> <p>Tiotrópio x placebo OR = 1,65 (1,40-1,94)</p> <p>Tiotrópio x ipratrópio OR = 1,99 (1,38-2,89)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol OR = 1,26 (0,96-1,67)</p> <p>Tiotrópio x salmeterol + fluticasona</p>

		Dispneia	OR = 0,79 (0,62-1,00) Tiotrópio x placebo OR = 1,76 (1,44-2,14) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,05 (1,32-3,20) Tiotrópio x salmeterol OR = 1,08 (0,81-1,42)
Wu et al. (2009) ⁴³	Revisão Sistemática de 11 ECR com metanálise P: pacientes chineses com DPOC estável (n = 1.006) I: tiotrópio C: placebo (5ECR) ou ipratrópio (6) Duração: 4 semanas a 6 meses	Melhora nos sintomas Exacerbações Eventos adversos	Tiotrópio x placebo RR = 2,27 (1,63-3,16) Tiotrópio x ipratrópio RR = 1,74 (1,31-2,30) Tiotrópio x placebo RR = 0,07 (0,01-0,54) Tiotrópio x ipratrópio RR = 0,70 (0,13-3,75) Tiotrópio x placebo RR = 2,68 (0,82-8,73) Tiotrópio x ipratrópio RR = 0,99 (0,63-1,57)
Rodrigo et al. (2009) ²⁷	Revisão Sistemática de 19 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 18.111) I: tiotrópio C: placebo (15 ECR); associação fixa salmeterol/fluticasona (2); salmeterol e placebo (1); salmeterol (1) Duração: 8 semanas a 48 meses	Eventos cardiovasculares importantes (morte, IAM não fatal e AVC) Morte cardiovascular IAM não fatal AVC Morte por todas as causas	Tiotrópio x controles RR = 0,96 (0,82-1,12) Tiotrópio vs salmeterol/fluticasona RR = 1,941(1,06-3,55) Tiotrópio x controles RR = 0,93 (0,73-1,2); I2 = 1% RR = 0,84 (0,64-1,09); I2 = 0% RR = 1,04 (0,78-1,39); I2 = 0% Tiotrópio vs controles RR = 0,97 (0,86-1,09) Tiotrópio vs salmeterol/fluticasona RR = 1,87 (1,07-3,28)
Baker et al. (2009) ³⁰	Metanálise de 43 ECR - através de método Bayesiano de combinação de evidência direta e indireta (MTC) P: pacientes com DPOC moderada a grave (n = 31.020) I: β2LA (23 ECR), CI (13 ECR), tiotrópio (16 ECR) e β2LA+CI (11 ECR) Duração: 4 a 160 semanas	Exacerbações (39 ECR, n=28.232) Mortalidade (28 ECR, n=26.112)	Tiotrópio x β2LA OR = 0,82 (0,72-0,93) Tiotrópio x CI OR = 0,81 (0,69-0,94) Tiotrópio x β2LA+CI OR = 1,84 (1,07-3,17)
Singh et al. (2008) ⁴⁵	Revisão sistemática de 17 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 14.783) I: Anticolinérgicos (ipratrópio e tiotrópio) C: Terapia controle (placebo, ou salmeterol, ou salmeterol + fluticasona, ou albuterol)	Risco cardiovascular (morte cardiovascular, IAM e AVC)	Anticolinérgicos x controles RR = 1,58 (1,21-2,06) Anticolinérgicos x controles (5 ECR > 6 meses de duração) RR = 1,73 (1,27-2,36) Tiotrópio x controles (5 ECR > 6 meses de duração) RR = 2,12 (1,22-6,37) Ipratrópio x controles (5 ECR > 6 meses de duração) RR = 1,57 (1,08-2,28)

	Duração: 6 semanas a 5 anos	IAM (n = 10.598) Morte cardiovascular (n = 12.376) AVC (n = 9.251) Morte por todas as causas (n = 14.783)	Anticolinérgicos x controle RR = 1,53 (1,05-2,23) RR = 1,80 (1,17-2,77) RR = 1,46 (0,81-2,62) RR = 1,26 (0,99-1,61)
Rodrigo et al. (2007) ²⁶	Revisão Sistemática de 13 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC moderada a grave (n = 6.078) I: tiotrópio C: placebo (8 ECR); ipratrópio (2); salmeterol (1); formoterol e tiotrópio + formoterol (1); salmeterol ou placebo (1) Duração: 1 semana a 1 ano	Episódios de exacerbação de DPOC Taxa de admissão hospitalar Mortalidade por todas as causas Evento adverso (Boca seca)	Tiotrópio x Placebo OR = 0,76 (0,66-0,87) NNT = 21 (13-50) Tiotrópio x Salmeterol e Formoterol OR = 0,80 (0,63-1,02) Tiotrópio x Placebo OR = 0,59 (0,47-0,73) NNT = 20 (14-34) Tiotrópio x Salmeterol OR = 0,67 (0,46-0,98) NNT = 33 (17-1007) Tiotrópio x Placebo OR = 0,92 (0,56-1,51) Versus placebo OR = 4,56; IC 95%: 2,95-7,06 Versus salmeterol OR = 4,72; IC 95%: 2,43-9,16
Salpeter et al. (2006) ³⁶	Revisão Sistemática de 22 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 15.276) I: β2-agonistas ou anticolinérgicos C: placebo ou β2-agonistas ou anticolinérgicos Duração: 3 a 60 meses	Exacerbações graves provocando hospitalizações Mortes respiratórias	Tiotrópio x placebo RR = 0,67 (0,53-0,86) β2-agonistas x placebo RR = 1,08 (0,61-1,95) β2-agonistas x anticolinérgicos RR = 1,95 (1,06-3,59) Tiotrópio e Ipratrópio x placebo RR = 0,27 (0,09-0,81) β2-agonistas x placebo RR = 2,47 (1,12-5,45) β2-agonistas x anticolinérgicos RR = 6,91 (0,85-55,97)
Barr et al. (2006) ²⁵	Revisão Sistemática de 9 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC moderada a grave (n = 8.002) I: brometo tiotrópio C: placebo (6 ECR); ipratrópio (1); salmeterol (1); placebo e salmeterol (1). Duração média: 7 meses (variando de 3 a 12 meses)	Episódios de exacerbação de DPOC Hospitalizações relacionadas às exacerbações Mortalidade por todas as causas Eventos adversos Boca seca (vs placebo, ipratrópio e	Tiotrópio x Placebo OR = 0,74 (0,66-0,83) Tiotrópio x Ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,86 (0,67-1,11) Tiotrópio x Placebo OR = 0,69 (0,55-0,87) Tiotrópio x Ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,29-1,01) Tiotrópio x Placebo OR = 0,91 (0,58-1,42) Tiotrópio x Ipratrópio OR = 1,52 (0,41-5,69) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,38 (0,09-1,66) OR = 3,9 (2,8-5,5)

		salmeterol) Infecção trato urinário (vs placebo e ipratrópio) Arritmia (vs placebo, excluindo ensaio que provocava heterogeneidade)	OR = 1,6 (1,03-2,6) OR = 2,33 (1,11-4,88)
Barr et al. (2005) ³⁸ (Cochrane)	Revisão Sistemática de 9 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC estável (n = 6.584) I: brometo tiotrópio C: placebo (7 ECR); ipratrópio (1); placebo e salmeterol (1). Duração média: 1 a 12 meses	Exacerbações da DPOC Hospitalizações relacionadas às exacerbações Mortalidade por todas as causas Dispneia (TDI) Qualidade de vida relacionada à saúde (SGRQ) Boca seca	Tiotrópio x placebo OR = 0,75 (0,66-0,85) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,88 (0,65-1,17) Tiotrópio x placebo OR = 0,65 (0,50-0,85) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,59 (0,29-1,23) Tiotrópio x controles OR = 0,73 (0,35-1,49) Tiotrópio x placebo OR = 1,96 (1,58-2,44) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,01 (1,26-3,20) Tiotrópio x salmeterol OR = 1,08 (0,80-1,46) Tiotrópio x placebo WMD = -3,3 (-4,6 a -0,8) Tiotrópio x ipratrópio WMD = -3,3 (-5,6 a -1,0) Tiotrópio x salmeterol WMD = -1,4 (-3,2 a 0,4) Tiotrópio x placebo OR = 5,4 (3,3-8,8) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,1 (1,05-4,2) Tiotrópio x salmeterol OR = 5,1 (2,2-12)
Sin et al. (2003) ³⁷	Revisão Sistemática de 14 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC moderada a grave I: β2LA (9 ECR; n = 4.198) ou tiotrópio (5 ECR; n = 3.574) C: placebo ou ipratrópio Duração: 12 a 52 semanas	Redução nas taxas de exacerbação de DPOC	Tiotrópio x placebo RR = 0,74 (0,62-0,89) Tiotrópio x ipratrópio RR = 0,78 (0,63-0,95) Tiotrópio x β2LA RR = 0,93 (0,80-1,08)
<p>IC = intervalo de confiança; ECR = ensaio clínico randomizado; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; β2LA = β2-agonistas de longa ação; P = pacientes; I = intervenção; C = comparador; RR = risco relativo; TDI = Transitional Dyspnea Index; SRGQ = St. George's Respiratory Questionnaire; VEF1 = volume expiratório forçado; CVF = capacidade vital forçada; OR = odds ratio (razão de chance); WMD = diferença média ponderada; NNT = número necessário para tratar; NND = número necessário para causar dano; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral; ICS = corticosteroides inaláveis; DM = diferença média; MTC = Mixed Treatment Comparison.</p>			

