



ESTADO DE GOIÁS
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

PROTOCOLO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) COMPLEMENTARES PARA TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA GRAVE OU MUITO GRAVE NO ESTADO DE GOIÁS – versão maio/2024

Revisão e atualização: Aurélio de Melo Barbosa, Fisioterapeuta, Mestre em Ciências Ambientais e Saúde e Doutorando em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Este protocolo estadual complementa o PCDT do Ministério da Saúde e ambos devem ser considerados como referência diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde, em Goiás, para o atendimento de pessoas com o transtorno de saúde supracitado. Este protocolo foi atualizado em maio de 2024, conforme recomendações da Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), segundo as definições da American Thoracic Society, da European Respiratory Society, GOLD e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, é uma doença prevenível e tratável, caracterizada por obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada primariamente pelo fumo. A DPOC, além de comprometer os pulmões, provoca consequências sistêmicas significativas. Embora a DPOC não tenha cura, atualmente já se conhece muito da sua fisiopatologia e acometimento sistêmico, para concluir que o tratamento adequado pode diminuir a taxa de declínio da função pulmonar e melhorar vários dos sintomas gerais da doença (1-2).

A DPOC afeta 210 milhões de pessoas no mundo. No Brasil a prevalência é de 15,8% em indivíduos acima dos 40 anos de idade. Estima-se que no Brasil hajam de 3 a 7 milhões de indivíduos com DPOC. Em 2013, a DPOC no Brasil foi a sexta causa de óbitos. A taxa de mortalidade por DPOC no Brasil é em média de 40 mil óbitos por ano, sendo a exacerbação a principal causa de morte. Mais de 90% das mortes ocorrem em países de baixo e médio rendimentos (3). Atualmente as evidências científicas a respeito do tratamento dessa doença demonstram que o tratamento individualizado promove a melhora dos sintomas e redução de riscos futuros como a frequência de exacerbações e óbito (1).

Com base nos dados do estudo PLATINO (3), conclui-se que cerca de 400.000 cidadãos goianos acima dos 40 anos de idade são portadores de DPOC, porém há uma elevada taxa de subdiagnóstico (3). Pesquisa (4) realizada na cidade de Aparecida de Goiânia avaliando o subdiagnóstico de DPOC em unidades de atenção básica mostrou que os pacientes estão em quase 30% dos casos já em estágios avançados da doença. 4 Pacientes com DPOC muitas vezes já perderam 50% de sua função pulmonar quando começam a apresentar os sintomas (1, 5).

Nos próximos quinze anos, a DPOC deverá ser a terceira causa mais frequente de morte no mundo, atrás apenas do infarto e da doença vascular cerebral (1, 3) Portanto, controlar a DPOC poderá ter um impacto importante na redução dos gastos públicos, com a diminuição do número de idas a pronto atendimento, das internações e do absenteísmo no trabalho.

Assim, a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO), por meio deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Complementares, amplia a linha de cuidado para tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), padronizando os diversos medicamentos incorporados à Relação Estadual Complementar de Medicamentos ao longo dos últimos anos. Tais medicamentos são complementares aos disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS), no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

2 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

- J44.0 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior;
- J44.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada;
- J44.8 Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica.

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DPOC deve basear-se nos seguintes critérios (1):

1. Idade igual ou superior a 40 anos, com história de exposição a fatores de risco, tais como tabagismo e/ou exposição à combustão de lenhas, poeiras ou fumaças ocupacionais;
2. sintomas respiratórios crônicos, como tosse e dispneia progressiva aos esforços físicos;
3. espirometria, realizada em situação clínica estável, com obstrução do fluxo aéreo, determinada por relação VEF1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo/Capacidade vital forçada), pós broncodilatador, menor ou igual 0,7 que não é totalmente reversível;
4. gasometria arterial, que pode mostrar hipoxemia e hipercapnia nos pacientes em estágio mais avançado da doença e que ajuda a orientar terapêuticas adicionais como a oxigenoterapia domiciliar contínua e, para casos ainda mais avançados, o suporte ventilatório mecânico.

A tosse é o sintoma mais encontrado, pode ser diária ou intermitente e pode preceder a dispneia ou aparecer simultaneamente a ela (1).

A falta de ar para realização de esforços físicos é o sintoma mais associado à incapacidade, redução da qualidade de vida e pior prognóstico, e é geralmente progressiva com a evolução da doença. Muitos pacientes só referem falta de ar numa fase mais avançada da doença, pois atribuem parte da incapacidade física ao envelhecimento e à falta de condicionamento físico. A escala de dispneia do MRC (Medical Research Council) (quadro I) permite quantificar mais objetivamente o grau de dispneia e tem boa correlação com o prognóstico da DPOC (1).

Na avaliação complementar diagnóstica inicial, outros exames podem ser de grande utilidade para fazer diagnóstico diferencial, identificar comorbidades relacionadas e estabelecer o perfil de risco cardiovascular.¹

Destes destacam-se: RX de tórax, hemograma, eletrocardiograma de repouso e ecocardiografia (1).

A dosagem de alfa 1 antitripsina está indicada apenas para os casos de enfisema pulmonar de início precoce, especialmente em não fumantes (1).

Quadro I - Escala de dispneia do MRC modificada

- | |
|---|
| 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso. |
| 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, ou subo escadas ou ladeira. |
| 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade. |
| 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano. |
| 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho. |

Modificado de: Ferrer et al. (6).

4 CLASSIFICAÇÃO

A DPOC se subdivide em estádios, de acordo com a classificação clínico-funcional, descrita a seguir (1):

Quadro II – Classificação da gravidade da DPOC (1)

ESTÁDIO	DEFINIÇÃO
• I (DPOC leve)	<ul style="list-style-type: none"> • VEF₁/CVF < 0,7 ou • VEF₁ pós BD ≥ 80% do normal previsto ou • Com sintomas respiratórios crônicos
• II (DPOC moderada)	<ul style="list-style-type: none"> • VEF₁/CVF < 0,7 ou • VEF₁ pós BD ≥ 50% e < 80% do normal previsto ou • Com sintomas respiratórios crônicos
• III (DPOC grave)	<ul style="list-style-type: none"> • VEF₁/CVF < 0,7 ou • VEF₁ pós BD ≥ 30% e < 50% do normal previsto ou • Com dispneia MRC grau 2 ou 3 ou • Hipoxemia (PaO₂ < 60 mmHg) sem hipercapnia
• IV (DPOC muito grave)	<ul style="list-style-type: none"> • VEF₁/CVF < 0,7 ou • VEF₁ pós BD < 30% do normal previsto ou • Dispneia MRC grau 4 ou • Hipoxemia (PaO₂ < 60 mmHg) ou • Hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg) ou • Sinais clínicos de insuficiência cardíaca

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

CVF: capacidade vital forçada.

BD: broncodilatador.

PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial.

PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes que preencherem os dois critérios:

- Diagnóstico clínico e espirométrico de DPOC grave (estádio III) ou muito grave (estádio IV), descritos no quadro II;
- Apresentação dos documentos emitidos por médico especialista em Pneumologia, conforme Anexo 1.

Para os pacientes candidatos ao uso de tripla terapia — com LABA (broncodilatadores beta-2 agonistas de longa duração), LAMA (broncodilatadores anticolinérgicos muscarínico de longa duração) e ICS (corticosteroides inalatórios), preferencialmente disponibilizado em dispositivo único — os critérios são:

- Ser ex-fumante;
- que tiveram exacerbação tratada com corticóide oral, 2 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses ou 1 exacerbação com hospitalização;
- que apresentam eosinofilia no sangue periférico > 300 cels ou > 100 cels com 2 ou mais exacerbações no último ano;
- que estão sem melhora clínica com o tratamento com broncodilatação por dupla terapia.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os usuários com DPOC grave ou muito grave que, após 1 ano de tratamento com tripla terapia, não apresentaram nenhuma exacerbação, devem interromper o uso de ICS (1).

Serão excluídos os pacientes que preencherem pelo menos um dos critérios:

- I. Discordância com os termos expostos no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade;

- II. Diagnóstico de outras doenças respiratórias que não DPOC;
- III. DPOC leve (estádio I) e moderada (estádio II), conforme Quadro II;
- IV. Com contraindicação ou hipersensibilidade para uso dos medicamentos descritos, sendo que:
- O tiotrópio é contraindicado para pacientes com história de alergia à atropina ou a seus derivados, por exemplo, ipratrópio ou oxitrópio, ou a qualquer componente que faça parte da sua fórmula;
 - A associação salmeterol + fluticasona é contraindicada para pacientes com alergia conhecida a qualquer componente da fórmula;
 - O glicopirrônio é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes das preparações;
- V. Tabagismo atual, exceto para os impossibilitados de abandonar o fumo por retardo mental ou doença psiquiátrica grave (comprovada mediante laudo médico). Os demais devem apresentar declaração de que estão frequentando programa antitabagismo na rede pública do seu município ou declaração do Programa de que estão aguardando vaga no mesmo.

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com sintomas respiratórios crônicos, fatores de risco para a doença e relação VEF1/CVF superior a 0,70, mas abaixo do limite inferior do previsto para a idade e altura, poderão ser diagnosticados com DPOC. Nesses casos especiais, recomenda-se avaliação para a elucidação diagnóstica e a apresentação em relatório médico de critérios de diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares (asma, bronquiectasias e outras). Indivíduos sintomáticos respiratórios com fator de risco para DPOC e com espirometria com relação VEF1/CVF dentro dos valores previstos devem ser reavaliados anualmente, por meio de anamnese e espirometria. O aconselhamento antitabagismo deve ser realizado em todos os casos de tabagismo ativo, independentemente do resultado da espirometria (1).

8 TRATAMENTO

O tratamento da DPOC está intimamente ligado a avaliação do paciente, portanto, uma vez diagnosticada a doença, o efetivo gerenciamento do tratamento deverá ser baseado na avaliação individualizada se pautando na ocorrência dos sintomas e no risco de futuras complicações. É consenso que o tratamento poderá seguir de forma medicamentosa, possuir outras formas de manejo não medicamentoso ou a união destes (1).

A Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tem proposto em seu último guia para o diagnóstico, manejo e prevenção (2017) que a avaliação do impacto do tratamento deve ser baseado em uma combinação que leva em consideração os sintomas e os exames, para que sejam alcançadas linhas de tratamento. Neste sentido ocorreu o refinamento da ferramenta intitulada de "ABCD" a qual separa os pacientes em grupos de tratamento baseados no conjunto dos resultados dos exames (espirometria), os sintomas do paciente e o histórico de exacerbações. Tal avaliação permanece vital para o diagnóstico, prognóstico e consideração de outras abordagens terapêuticas importantes (1).

No tratamento farmacológico dos pacientes com DPOC se encontram diversos grupos farmacológicos como os broncodilatadores beta-2 agonistas de curta duração (B2CA ou SABA) e de longa duração (B2LA ou LABA); broncodilatadores anticolinérgicos (muscarínico) de curta duração (SAMA) e longa duração (LAMA) e Corticosteroides inalatórios e não inalatórios (sistêmicos). Existe ainda a recomendação nos Consensos citados de que a depender do nível e frequência das exacerbações a associação entre os grupos farmacológicos é uma alternativa terapêutica, como por exemplo, LAMA+LABA ou LABA+IC (1).

Um dos grupos farmacológicos que fazem parte das estratégias de tratamento dos pacientes com DPOC são os antagonistas anticolinérgicos de ação longa, também chamados de LAMAs. O uso desta classe de medicamentos está preconizada, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia em seu II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC – 2004 e do relatório GOLD 2021 (1) em pacientes que apresentem estadiamento da DPOC superiores a doença moderada (estádios II, III e IV) (1).

Atualmente os representantes desta classe farmacológico, os LAMAs, com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) são (1):

- Brometo de umeclidínio: é um antagonista de receptor muscarínico de ação prolongada (também chamado de anticolinérgico). Deriva da quinuclidina, um antagonista do receptor muscarínico com atividade em vários

subtipos de receptores colinérgicos. O Umeclidínio exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação da acetilcolina com os receptores muscarínicos no músculo liso das vias aéreas. Demonstrou reversibilidade lenta in vitro no subtipo de receptor muscarínico humano M3 e ação prolongada in vivo quando administrado diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos. Depois da administração inalatória de umeclidínio em voluntários saudáveis, a $C_{\text{máx}}$ ocorreu em 5 a 15 minutos com duração da ação de 24 horas.

- Salmeterol + fluticasona é uma associação de dois medicamentos, um broncodilatador de longa duração (salmeterol xinafoato) com um anti-inflamatório (propionato de fluticasona). O salmeterol é um broncodilatador de longa duração que atua de forma seletiva nos receptores beta-2, provocando broncodilatação que dura por até 12 horas. A fluticasona é um anti-inflamatório corticosteroide. Esta associação atua nos brônquios, como dilatador de longa duração e como anti-inflamatório no tratamento de manutenção da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Seus efeitos duram, aproximadamente, 12 horas.
- Tripla terapia com furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol (Trelegy®): é pó para inalação por via oral com os princípios ativos furoato de fluticasona (100 microgramas), umeclidínio (62,5 microgramas, equivalente a 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio) e vilanterol (25 microgramas, equivalente a 40 mcg de trifenatato de vilanterol), sendo produzido pela indústria Farmacêutica GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Possui registro na ANVISA de número 101070344, com validade até nov/2029. Não há genéricos registrados no Brasil. A embalagem contém dois strips de alumínio, sendo um strip com o pó de fluticasona e outro strip com umeclidínio + vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) com 14 ou 30 doses. É indicado para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada (e um histórico documentado de ≥ 2 exacerbações moderadas ou ≥ 1 exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, que não estejam adequadamente tratados com monoterapia ou terapia dupla. A dose recomendada é de uma inalação oral uma vez ao dia, no mesmo horário todos os dias.
- Tripla terapia com beclometasona, formoterol e glicopirrônio (Trimbow®): é solução aerossol, para uso via inalatória oral, com os princípios ativos dipropionato de beclometasona (100 microgramas), fumarato de formoterol di-hidratado (6 microgramas) e brometo de glicopirrônio (12,5 microgramas), sendo produzido pela indústria Chiesi Farmacêutica Ltda. (CNPJ 61.363.032/0001-46). Possui registro de número 100580120 na ANVISA, com validade até out/2029. Não há genéricos registrados no Brasil. Cada frasco contém 120 doses (jatos) e acompanha inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L). É indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada (para efeito sobre controle de sintomas e prevenção de exacerbação ver item 2, Resultados de Eficácia). A dose recomendada é de duas inalações consecutivas, a cada 12 horas (duas vezes por dia), com 4 inalações por dia.

Atualmente o uso prolongado de corticoides inalatórios (CI) não se encontra recomendado, sendo o uso dos CI associados a um LABA uma das opções terapêuticas com o objetivo de reduzir o número de exacerbações da DPOC e de melhorar a qualidade de vida e a função pulmonar (1).

A revisão sistemática (RS) e meta-análise de Koarai et al. (7) avaliou vários estudos que avaliavam a tripla e a dupla terapia. Essa RS incluiu 6 ensaios clínicos randomizados (ECR) no protocolo de adição de ICS à terapia combinada de LAMA/LABA ($n = 13.579$ participantes, período de 24 a 52 semanas de seguimento) e 2 ECR no protocolo de retirada de ICS da tripla terapia ($n = 3.538$ participantes, período de 26 e 52 semanas de seguimento). Conforme meta-análise de 4 ECR ($n = 13.267$ participantes), a tripla terapia (ICS/LAMA/LABA) promove diminuição estatística significativa na taxa de incidência de exacerbações anuais, quando comparada à dupla terapia (LAMA/LABA) (RT= 0,73 [0,64; 0,83] IC95%; alta heterogeneidade, $i^2 = 78\%$; alta certeza de evidência no GRADE) (RT = razão de taxas de incidência ou razão de densidades de incidência) (7).

A meta-análise de 4 ECR ($n = 10.779$ participantes) aponta que a tripla terapia promove melhora nos escores da SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) que é estatisticamente significativa (diferença média

ou MD= -1,71 [-2,27; -0,92] IC95%; baixa heterogeneidade, $i^2 = 0\%$; alta certeza de evidência no GRADE) e superior à dupla terapia (LABA/LAMA), todavia esse valor não é clinicamente significativo, pois a MCID (diferença mínima clinicamente significativa) de referência é de -4,0, portanto essa superioridade não tem valor clínico (7).

A meta-análise de 3 ECR ($n = 5.521$) sugere que a tripla terapia é superior à dupla terapia (LABA/LAMA), com melhora estatística significativa na pontuação da TDI (transitional dyspnea index) (MD= 0,33 [0,18; 0,48] IC95%; baixa heterogeneidade, $i^2 = 6\%$; moderada certeza de evidência no GRADE), mas sem significância clínica (valor do MD deveria ter sido superior ao MCID= 1,0) (7).

A meta-análise de 2 ECR ($n = 6.079$) mostra que a tripla terapia, comparada à dupla terapia (LABA/LAMA), promove aumento estatístico significativo no FEV1 (volume expiratório forçado em 1 segundo) (MD= 0,04 L [0,01; 0,07] IC95%; alta heterogeneidade, $i^2 = 86\%$; moderada certeza de evidência no GRADE), o que indica menor obstrução das vias aéreas inferiores, entretanto o valor de aumento não é clinicamente significativo, pois o MCID sugerido pela literatura é de 0,05 a 0,1 L (7).

A meta-análise de 5 ECR ($n = 12.683$, seguimento de 52 semanas) indica que a tripla terapia é mais eficaz que a dupla terapia (LABA/LAMA) para reduzir a mortalidade. No grupo ICS/LABA/LAMA a incidência mediana era de 1,6% e no grupo LABA/LAMA era de 2,3% (OR= 0,66 [0,50; 0,87] IC95%; baixa heterogeneidade, $i^2 = 0\%$; moderada certeza de evidência no GRADE). Em análise de subgrupo, havia menos eventos de morte cardiovascular na tripla terapia que na dupla terapia (OR= 0,50 [0,31; 0,80] IC95%; baixa heterogeneidade, $i^2 = 0\%$; moderada certeza de evidência no GRADE) (7).

A tripla terapia, comparada à dupla terapia (LABA/LAMA), promove aumento estatisticamente significativo na taxa de eventos de pneumonia (5 ECR; $n = 12.683$; OR= 1,52 [1,16; 2,00] IC95%; baixa heterogeneidade, $i^2 = 36\%$; alta certeza de evidência no GRADE), pois no grupo ICS/LABA/LAMA a taxa de incidência (TI) era de TI= 5,9% por pessoas-ano e, no grupo LABA/LAMA, TI= 3,4% por pessoas-ano (7).

Cinco estudos com 12.683 participantes foram incluídos para a avaliação de eventos adversos no protocolo adicional do ICS. Não houve diferença no total de eventos adversos entre os grupos ICS/LAMA/LABA e LAMA/LABA (OR= 1,03 [0,93; 1,15] IC95%; baixa heterogeneidade, $i^2 = 0\%$; alta certeza de evidência no GRADE). Nos eventos adversos graves, também não houve diferença entre eles (OR 0,95, IC 95% 0,87 a 1,04; $P = 0,28$; $I^2 = 0\%$) (7).

Conforme o estudo IMPACT (8), um ensaio clínico randomizado de estudo da tripla terapia de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol, comparada à dupla terapia LABA/LAMA (vilanterol e umeclidínio) ou dupla terapia ICS/LABA (furoato de fluticasona e vilanterol), apresentou os seguintes resultados (8):

- A taxa de exacerbações moderadas ou graves do grupo tratado com terapia tripla foi de 0,91 por ano, em comparação com a taxa de 1,07 por ano do grupo da dupla terapia com ICS/LABA (razão de taxas com terapia tripla= 0,85 [0,80; 0,90] IC95%; 15% de diferença; $p < 0,001$) e de 1,21 por ano no grupo LABA/LAMA (razão de taxas com terapia tripla= 0,75 [0,70; 0,81] IC95%; 25% de diferença; $p < 0,001$). Assim, a taxa de exacerbações moderadas ou graves foi menor na tripla terapia, com diferença estatística significativa (8).
- Durante o tratamento ocorreram óbitos em 50 pacientes (1%) no grupo de terapia tripla, 49 pacientes (1%) no grupo de furoato de fluticasona-vilanterol e 39 pacientes (2%) no grupo de umeclidínio-vilanterol. A mortalidade por todas as causas foi significativamente menor com os regimes de tripla terapia ou dupla terapia com ICS/LABA do que dupla terapia LABA/LAMA. A taxa de risco para a terapia tripla versus LABA/LAMA foi de 0,58 ([0,38; 0,88] IC95%, 42% de diferença) para ICS/LABA versus LABA/LAMA foi de 0,61 ([0,40; 0,93] IC95%, diferença de 39%). A tripla terapia é similar à dupla terapia com ICS/LABA para reduzir a mortalidade (8).

O estudo KRONOS (9) é um ECR que avaliou a eficácia e segurança da tripla terapia com budesonida (ICS), fumarato de formoterol (LABA) e glicopirrolato (LAMA), uma composição um pouco diferente do Trimbrow®, pois utiliza outro ICS. Os achados desse estudo mostram (9):

- As taxas de exacerbação moderada ou severa eram de 0,46 por ano para tripla terapia, de 0,56 por ano para dupla terapia com ICS/LABA e de 0,95 por ano para LABA/LAMA. Tripla terapia era mais eficaz que dupla terapia com LABA/LAMA para reduzir a taxa de exacerbações (RT= 0,48 [0,37; 0,64] IC95%, $p < 0,0001$), mas tinha eficácia similar à dupla terapia com ICS/LABA (RT= 0,82 [0,58; 1,17] IC95%, $p = 0,31$) (9).
- O perfil de segurança da tripla terapia era comparável ao da dupla terapia com ICS/LABA ou LABA/LAMA (9).
- Salienta-se que o estudo teve curto tempo de seguimento, de apenas 24 semanas (9).

O estudo EHTOS (10) é um ECR que avaliou a eficácia e segurança da tripla terapia com budesonida (ICS), fumarato de formoterol (LABA) e glicopirrolato (LAMA), uma composição um pouco diferente do Trimbow®, pois utiliza outro ICS. Seus resultados são (10):

- As taxas anuais de exacerbações moderadas ou graves foram de 1,08 no grupo de terapia tripla (com 320-µg-budesonida), de 1,07 no grupo de terapia tripla (com 160-µg-budesonida), de 1,42 no grupo de dupla terapia com LABA/LAMA e 1,24 no grupo de ICS/LABA. A taxa anual de exacerbações moderadas ou graves foi significativamente menor com a terapia tripla com 320-µg-budesonida do que com LABA/LAMA (24% menor, RT= 0,76 [0,69; 0,83] IC95%) ou ICS/LABA (13% menor, RT= 0,87 [0,79; 0,95] IC95%; p= 0,003). Da mesma forma, a taxa anual de exacerbação moderada ou grave foi significativamente menor com a terapia tripla com 160 µg-budesonida do que com LABA/LAMA (25% menor, RT= 0,75 [0,69; 0,83] IC95%; p< 0,001) ou ICS/LAMA (14% menor, RT= 0,86 [0,79; 0,95] IC95%, p= 0,002). Nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos de terapia tripla (RT= 1,00 [0,91; 1,10] IC95%). Tripla terapia com com budesonida (ICS), fumarato de formoterol (LABA) e glicopirrolato (LAMA) em doses de 320-µg-budesonida ou de 160-µg-budesonida eram mais eficazes que a dupla terapia com LABA/LAMA ou ICS/LAMA para reduzir as taxas anuais de exacerbações moderadas ou graves (10).
- O perfil de segurança da tripla terapia era comparável ao da dupla terapia com ICS/LABA ou LABA/LAMA (10).
- O risco de óbito por qualquer causa era menor na tripla terapia com com 320-µg-budesonida que na dupla terapia com LABA/LAMA (HR= 0,54 [0,34; 0,87] IC95%), mas o risco era similar entre tripla terapia com 320-µg-budesonida e dupla terapia com ICS/LABA (HR= 0,78 [0,47; 1,30] IC95%). Já a tripla terapia com 160-µg-budesonida tinha risco semelhantes de óbitos por qualquer causa à dupla terapia com LABA/LAMA (HR= 0,79 [0,52; 1,20] IC95%) e ICS/LAMA (HR= 1,13 [0,72; 1,80] IC95%), ou seja, tripla terapia (com maior dose de ICS) parece ser mais eficaz que LABA/LAMA para evitar mortes, mas tem eficácia similar à ICS/LABA, já tripla terapia com dose menor de ICS não difere da dupla terapia na redução de mortalidade. Salienta-se que o tempo de seguimento foi de 52 semanas (1 ano) (10).

Devido à cronicidade da doença, o tratamento tem um tempo indefinido. Porém, para a tripla terapia, recomenda-se a retirada do corticosteroide inalatório, caso o paciente fique por mais de 12 meses sem exacerbações. Deve ser mantida a dupla broncodilatação (LABA/LAMA) (1).

8.1 Medicamentos

- a. **Umeclidínio:** pó para inalação contendo 74,2 mcg de brometo de umeclidínio (equivalente a 62,5 mcg de umeclidínio) por dose.
- b. **Salmeterol + fluticasona:** pó inalante de 50 mcg + 250 mcg.
- c. **Salmeterol + fluticasona:** suspensão propelente de 25 mcg + 125 mcg.
- d. **Tripla terapia com furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol (Trelegy®):** pó para inalação por via oral com os princípios ativos furoato de fluticasona (100 microgramas), umeclidínio (62,5 microgramas, equivalente a 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio) e vilanterol (25 microgramas, equivalente a 40 mcg de trifenatato de vilanterol). A embalagem contém dois strips de alumínio, sendo um strip com o pó de fluticasona e outro strip com umeclidínio + vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) com 14 ou 30 doses.
- e. **Tripla terapia com beclometasona, formoterol e glicopirrônio (Trimbow®):** olução aerossol, para uso via inalatória oral, com os princípios ativos dipropionato de beclometasona (100 microgramas), fumarato de formoterol di-hidratado (6 microgramas) e brometo de glicopirrônio (12,5 microgramas). Cada frasco contém 120 doses (jatos) e acompanha inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L).

8.2 Esquemas de administração

- a. **Brometo de umeclidínio:** pó para inalação contendo 62,5 mcg de umeclidínio/dose: dose diária de 62,5 mcg utilizando-se o inalador, administrada por via inalatória, uma vez ao dia. Quantidade máxima de 30 (trinta) aplicações por mês.
- b. **Salmeterol 50 mcg + fluticasona 250 mcg (pó inalante):** dose diária de uma inalação de 50 mcg/250 mcg, administrada duas vezes ao dia. Quantidade máxima de 60 (sessenta) doses por mês.
- c. **Salmeterol 25 mcg + fluticasona 125 mcg (suspensão propelente):** dose diária de duas inalações de 25 mcg/125mcg, administrada duas vezes ao dia. Quantidade máxima de 120 (cento e vinte) doses por mês.
- d. **Tripla terapia com furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol (Trelegy®):** A dose recomendada é de uma inalação oral uma vez ao dia, no mesmo horário todos os dias. Um frasco (30 doses) tem doses suficientes para uso ao longo de 30 dias.
- e. **Tripla terapia com beclometasona, formoterol e glicopirrônio (Trimbow®):** A dose recomendada é de duas inalações consecutivas, a cada 12 horas (duas vezes por dia), com 4 inalações por dia. Um frasco (120 doses) tem doses suficientes para uso ao longo de 30 dias.

9 MONITORIZAÇÃO

Regularmente, os pacientes incluídos nesta linha de cuidado para DPOC deverão ser acompanhados, pelos seus respectivos médicos assistentes especialistas em Pneumologia, em relação aos critérios clínicos: sintomas e a frequência das exacerbações, dispnéia, qualidade de vida, adesão ao tratamento, tolerabilidade aos efeitos adversos, entre outros (1).

Para a continuidade da dispensação dos medicamentos, os pacientes deverão, ainda, apresentar os exames conforme descrito no Anexo 3.

10 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

As solicitações dos medicamentos serão protocolizadas na **Central Estadual de Medicação de Alto Custo Juarez Barbosa (CEMAC)** e/ou nas **Regionais de Saúde integradas**, onde serão avaliadas e autorizadas conforme normas e critérios estabelecidos neste Protocolo e seus Anexos.

Na solicitação inicial, bem como na solicitação referente à monitorização, o médico solicitante (assistente) deverá ser especialista em Pneumologia.

11 REFERÊNCIAS

1. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 report. GOLD: 2021. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf.
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria SAS/MS nº 609, de 06/06/2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. Brasília: CONITEC, 2013. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>.
3. Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilha R, Menezes ABM, Jardim JR. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. Bras Pneumol. 2014;40(1):30-37. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>.
4. Queiroz MCCAM, Moreira AC, Rabahi MF. Underdiagnosis of COPD at primary health care clinics in the city of Aparecida de Goiânia, Brazil. J Bras Pneumol. 2012;38(6):692-699. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000600003>.
5. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(26):2689-2697. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmra030415>.
6. Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. Ann Intern Med 1997;127:1072-9.

7. Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, et al. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory research*. 2021;22(1):183. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01777-x>.
8. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:1671-80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713901>.
9. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/ glycopyrrolate/ formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(10):747-58. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8).
10. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383:35-48. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.

12 ANEXOS

ANEXO 1 – RELAÇÃO DE DOCUMENTOS/EXAMES NECESSÁRIOS PARA ABERTURA DE PROCESSO DE SOLICITAÇÃO DOS MEDICAMENTOS CONTEMPLADOS NESTE PROTOCOLO ESTADUAL

a) Documentos:

- 1 – Fotocópia da Carteira de Identidade ou Certidão de Nascimento do paciente;
- 2 – Fotocópia do Cadastro de Pessoas Físicas (CPF) do paciente;
- 3 – Fotocópia do Comprovante de Endereço com CEP (água, luz ou telefone) do paciente;
- 4 – Fotocópia do Cartão SUS do paciente. Caso o usuário não possua Cartão SUS, este cartão poderá ser feito na **Central de Medicação de Alto Custo Juares Barbosa (CEMAC)**.
- 5 – LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), adequadamente preenchido;
- 6 – Prescrição médica, devidamente preenchida pelo médico especialista em Pneumologia;
- 7 – Relatório médico, devidamente preenchido pelo médico especialista em Pneumologia;
- 8 – Formulário Médico para inclusão e acompanhamento dos pacientes com DPOC, Estádios III ou IV, devidamente preenchido pelo médico especialista em Pneumologia (ver Anexo 06).
- 9 – Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme Anexo 4;
- 10 – Termo de Compromisso para Monitorização, conforme Anexo 5.

b) Exames necessários para abertura de processo:

- 1 – Fotocópia do Laudo de Radiografia do Tórax, nas incidências PA e Perfil;
- 2 – Fotocópia do exame de espirometria, demonstrando a relação VEF1/CVF fase pós-broncodilatador;
- 3 – Fotocópia da Gasometria arterial **apenas** quando a hipoxemia e/ou a hipercapnia forem os critérios para classificação da DPOC nos Estádios III ou IV.

ANEXO 2 – RELAÇÃO DE DOCUMENTOS/EXAMES NECESSÁRIOS PARA RENOVAÇÃO TRIMESTRAL DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO, SEM A EXIGÊNCIA DE MONITORIZAÇÃO

a) *Documentos.

- 1 – LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), adequadamente preenchido;
- 2 – Prescrição médica, devidamente preenchida pelo médico solicitante.

*Para a renovação sem monitorização, o médico solicitante não necessita ser especialista em Pneumologia.

b) Para renovação trimestral sem monitorização, não é necessária a apresentação de exames.

Anexo 3 – Relação de Documentos/Exames necessários para renovação anual do cadastro e continuidade da dispensação do medicamento, com a exigência de monitorização:

a) Documentos:

- 1 – LME (Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), adequadamente preenchido;
- 2 – Prescrição médica, devidamente preenchida pelo médico especialista em Pneumologia;
- 3 – Relatório médico, devidamente preenchido pelo médico especialista em Pneumologia;
- 4 – Formulário Médico para inclusão e acompanhamento dos pacientes com DPOC, Estádios III ou IV, devidamente preenchido pelo médico especialista em Pneumologia (ver Anexo 06).

b) Exames necessários para renovação anual com monitorização:

- 1 – Fotocópia do Laudo de Radiografia do Tórax, nas incidências PA e Perfil;
- 2 – Fotocópia do exame de espirometria, demonstrando a relação VEF1/CVF fase pós-broncodilatador.

ANEXO 4 – MODELO DO TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) indicados para o tratamento da **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios: diminuição das internações hospitalares, diminuição das faltas ao trabalho em virtude da doença, melhora da condição de saúde e da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do(s) medicamento(s). Vou comunicar imediatamente o médico sobre a ocorrência de qualquer um dos sintomas relacionados aos efeitos adversos e riscos inerentes.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o(s) medicamento(s).

Autorizo a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato:

Sim Não

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

Salmeterol + fluticasona.

Umeclidínio.

Tripla terapia com furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol (Trelegy®).

Tripla terapia com beclometasona, formoterol e glicopirrônio (Trimbow®).

Local: Data:
Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:
Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal
Médico responsável: CRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamentos padronizados no elenco estadual para tratamento medicamentoso da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

ANEXO 5 – MODELO DO TERMO DE COMPROMISSO PARA MONITORIZAÇÃO

1ª Via Farmácia TERMO DE COMPROMISSO PARA MONITORIZAÇÃO

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre o período e os exames que constituem a monitorização estabelecida para o tratamento da **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)** e que devo trazer os seguintes exames, **a cada ano**:

- Fotocópia do Laudo de Radiografia do Tórax, nas incidências PA e Perfil, com validade máxima de 180 dias;
- Fotocópia do exame de espirometria, demonstrando a relação VEF1/CVF fase pós-broncodilatador, com validade máxima de 180 dias.

Nome do responsável legal _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Observação: A entrega do medicamento ocorrerá nas seguintes situações:

- ao próprio paciente ou responsável legal: mediante apresentação de documento pessoal com foto;
- aos parentes de 1º grau do paciente: mediante apresentação de 02 cópias do documento pessoal com foto do familiar;
- à(s) pessoa(s) indicada(s) pelo paciente ou responsável legal: mediante apresentação de autorização por escrito, com validade de 01 ano, a partir da data do reconhecimento de firma, e mais 02 cópias do documento pessoal com foto da(s) pessoa(s) autorizada(s).

2ª Via do Paciente

TERMO DE COMPROMISSO PARA MONITORIZAÇÃO

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre o período e os exames que constituem a monitorização estabelecida para o tratamento da **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)** e que devo trazer os seguintes exames, **a cada ano**:

- Fotocópia do Laudo de Radiografia do Tórax, nas incidências PA e Perfil, com validade máxima de 180 dias;
- Fotocópia do exame de espirometria, demonstrando a relação VEF1/CVF fase pós-broncodilatador, com validade máxima de 180 dias.

Nome do responsável legal _____

Documento de identificação do responsável legal: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Observação: A entrega do medicamento ocorrerá nas seguintes situações:

- ao próprio paciente ou responsável legal: mediante apresentação de documento pessoal com foto;
- aos parentes de 1º grau do paciente: mediante apresentação de 02 cópias do documento pessoal com foto do familiar;
- à(s) pessoa(s) indicada(s) pelo paciente ou responsável legal: mediante apresentação de autorização por escrito, com validade de 01 ano, a partir da data do reconhecimento de firma, e mais 02 cópias do documento pessoal com foto da(s) pessoa(s) autorizada(s).

ANEXO 6 – FORMULÁRIO MÉDICO PARA INCLUSÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM DPOC, ESTÁDIOS III OU IV.

Formulário Médico para inclusão e acompanhamento dos pacientes com DPOC, Estádios III ou IV.

● **Identificação do paciente:**

Nome do Paciente:

● **Tabagista:**

() Atual. () Progresso. () Outro fator de risco: _____

● **Evolução:**

Possui exacerbações infecciosas frequentes? Sim (). Não ().

Se sim, quantos episódios nos últimos 12 meses? _____.

● **Cor pulmonale:**

() Sim. () Não.

● **Classificação:**

() Estádio III (DPOC grave).

() Estádio IV (DPOC muito grave).

● **Pontuação no Teste de Avaliação da DPOC (CAT®)*:** _____

* COPD Assessment Test

● **Pontuação na Escala mMRC (escala de dispneia do Medical Research Council modificada):** _____

Assinatura e carimbo do médico especialista em Pneumologia

Data: ____/____/____.

Este PCDT foi alterado e atualizado em maio de 2024, conforme recomendação da Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CEITS/SES-GO). Este PCDT foi assinado por Aurelio de Melo Barbosa (revisor do PCDT, membro do NATS/SESG/SES-GO, assessor científico da CEITS) e por Fernanda Pimenta Simon Ferreira (Presidente da CEITS/SES-GO).



Documento assinado eletronicamente por **AURELIO DE MELO BARBOSA, Membro**, em 05/06/2024, às 16:46, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA PIMENTA SIMON FERREIRA, Presidente**, em 05/06/2024, às 17:32, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1 informando o código verificador **60030145** e o código CRC **AFFCAEF5**.

COMISSÃO ESTADUAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
RUA 26 Nº 521, , - Bairro SETOR JARDIM SANTO ANTÔNIO - GOIANIA - GO - CEP 74853-070 - (62)3201-3416.



Referência: Processo nº 202400010027794



SEI 60030145