



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Secretaria de Estado de Saúde

Coordenação de Farmácia e Terapêutica

Parecer nº 3/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2020

PROCESSO Nº 1320.01.0056071/2020-60

Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos

1. OBJETIVO

Este Parecer Técnico tem como objetivo avaliar os corticoides inalatórios Fluticasona propionato 250mcg e Xinafoato de Salmeterol + Propionato de Fluticasona em spray 25 mcg/125mcg utilizados no tratamento de pacientes com fibrose cística de acordo com a ação civil nº 0024.02.809.137-9 promovida pelo Ministério Público, e a possível incorporação destes itens no protocolo complementar estadual.

2. TECNOLOGIAS E DEMANDANTES

Fármaco	Informação técnica	Concentração	Apresentação	Demandante
Fluticasona	Corticoide inalatório utilizado no tratamento de manutenção para melhorar a função pulmonar e reduzir os sintomas da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica.	250mcg	dispositivo inalatório	Subsecretaria de Políticas e Ações em Saúde (SUBPAS) e Ministério Público de Minas Gerais (MPMG)
Salmeterol + Fluticasona	O salmeterol é um agonista seletivo dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração com ação broncodilatadora. Fluticasona é um corticoide inalatório com ação anti-inflamatória pulmonar.	25 mcg/125 mcg	dispositivo inalatório	Subsecretaria de Políticas e Ações em Saúde (SUBPAS) e Ministério Público de Minas Gerais (MPMG)

3. INDICAÇÃO^(2,3)

O medicamento fluticasona é indicado para reduzir os sintomas e as exacerbações da asma em pacientes adultos e pediátricos, e reduzindo os sintomas da doença pulmonar obstrutiva crônica, a frequência e a gravidade das exacerbações e a necessidade de terapia adicional com corticosteroides orais.

A associação salmeterol+fluticasona é indicada para tratamento regular da asma e para o tratamento de manutenção da DPOC, inclusive bronquite crônica e enfisema. Seu uso demonstrou redução da mortalidade resultante de todas as causas.

4. DOENÇA⁽⁶⁾

A fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência em torno de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos. No Brasil, a incidência ainda não foi estabelecida, contudo sugere-se uma incidência variável em torno de 1:7.000. A vida média dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos anos, ultrapassando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença.

A doença ocorre devido a mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7. Esse gene codifica a proteína reguladora de condução transmembrana da FC (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), que funciona como um canal de cloro na superfície das membranas celulares. O funcionamento deficiente ou ausente do CFTR leva a um aumento da eletronegatividade intracelular, ocasionando maior fluxo de sódio e água para dentro das células e consequente desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas, favorecendo a obstrução das vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares. Atualmente, mais de 2.000 mutações já foram identificadas.

A FC é uma doença que acomete vários órgãos e sistemas, principalmente o sistema respiratório e o aparelho digestivo, sendo o acometimento pulmonar responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. O acúmulo de muco espesso nas vias aéreas inferiores é uma das características-chave da fisiopatologia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica. Na evolução, o pulmão torna-se cronicamente infectado por bactérias e o ciclo de infecção, inflamação e remodelamento brônquico acelera-se, contribuindo para o desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível.

5. TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES PULMONARES NA FIBROSE CÍSTICA⁽⁶⁾

O tratamento das manifestações pulmonares de pacientes com FC deve incluir um programa de fisioterapia respiratória, suporte nutricional, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação das secreções.

Atualmente por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica são fornecidos os medicamentos Alfadornase e Tobramicina para tratamento das manifestações pulmonares.

A alfadornase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco das vias aéreas por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com FC. A diminuição da viscosidade do muco facilita a expectoração, contribuindo para a desobstrução das vias aéreas.

O uso de antibióticos por via inalatória permite maior concentração do fármaco nas vias respiratórias e menor toxicidade sistêmica do que os antibióticos sistêmicos, oferecendo, dessa forma, uma alternativa relevante de tratamento nos pacientes com FC. A tobramicina é antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, sendo eficaz no tratamento das infecções por germes gram-negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*.

6. PERGUNTA

Qual é a eficácia clínica dos corticoides inalatórios no tratamento das manifestações pulmonares de pacientes com fibrose cística?

7. METODOLOGIA

Foram realizadas buscas em base de dados com foco em protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas, revisões sistemáticas e meta-análise que respondessem a pergunta, utilizando os indexadores “fluticasona and fibrose cística”, “fluticasone and cystic fibrosis”, “inhaled corticosteroids and cystic fibrosis”, “corticoides inalatório and fibrose cística”, “salmeterol and fluticasona and fibrose cística”, “salmeterol and fluticasone and cystic fibrosis”.

Para a associação salmeterol + fluticasona não foi localizado nenhum artigo ou estudo no tratamento da fibrose cística.

Base de dados pesquisadas:

1. Scielo: nenhum artigo localizado.
2. Medline: nenhum artigo localizado.
3. Pubmed: 1 revisão Cochrane localizada.
4. NICE: guia de diagnóstico e manejo em fibrose cística.
5. CADTH: uma revisão sistemática localizada.

Base de dados	Documento	Localização	PICO	R
NICE	Cystic Fibrosis Diagnosis and management <i>NICE Guideline NG78 Methods, evidence and recommendations</i>	https://www.nice.org.uk/guidance/ng78	Qual é a eficácia dos agentes imunomoduladores no tratamento de doenças pulmonares? (What is the effectiveness of immunomodulatory agents in the management of lung disease?) pág. 467	Qual é a eficácia dos agentes imunomoduladores no tratamento de doenças pulmonares? (What is the effectiveness of immunomodulatory agents in the management of lung disease?) pág. 467
CADTH	Inhaled Corticosteroids for Cystic Fibrosis: A Review of Clinical Effectiveness	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1082%20Inhaled%20Corticosteroids%20for%20CF%20Final.pdf	Qual é a eficácia clínica dos corticoides inalatórios no tratamento das manifestações pulmonares de pacientes com fibrose cística? (What is the clinical effectiveness of inhaled corticosteroids for the management of patients with cystic fibrosis?)	Qual é a eficácia clínica dos corticoides inalatórios no tratamento das manifestações pulmonares de pacientes com fibrose cística? (What is the clinical effectiveness of inhaled corticosteroids for the management of patients with cystic fibrosis?)
Pubmed	Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis	https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001915.pub6/epdf/full	Não se aplica	Não se aplica

				qi in: est cort in be fibi ma trat paci m segi evi que ca em cre
--	--	--	--	--

8. DISCUSSÃO

É escassa a produção científica direcionada para a avaliação do uso de corticoides inalatórios no tratamento da fibrose cística.

Nos documentos identificados, as evidências para uso de corticoides inalatórios na fibrose cística é fraca, os estudos analisados foram de curto prazo, apresentam falhas metodológicas, e não respondem a questão se o uso de corticoides inalatórios reduzem as manifestações pulmonares na fibrose cística.

O guia clínico do NICE (4) após avaliação dos estudos realizados com Fluticasona 250mcg, não recomendou “o uso de corticoides inalatórios no tratamento de fibrose cística” considerando as evidências fracas.

A revisão sistemática de CADTH (5) identificou revisão sistemática que concluiu não haver diferenças “estatisticamente significativa entre pacientes com FC tratados com ICS em comparação com aqueles que não eram, em termos de função pulmonar e bronquial hiperatividade, sintomas clínicos, número de dias no hospital ou antibióticos para doenças respiratórias exacerbações, tolerância ao exercício e qualidade de vida”. Entretanto, dados de dois estudos retrospectivos “sugerem que o uso de CI em crianças pequenas com FC pode diminuir a taxa de declínio da função pulmonar antes que ocorra perda significativa”.

A revisão Cochrane (1), atualizada frequentemente, destaca que “ainda não está comprovado se os corticosteroides inalados (ICS) podem reduzir significativamente a inflamação pulmonar quando administrada a longo prazo. Este é importante, pois se o ICS retardou a progressão da doença pulmonar na fibrose cística (FC), o tratamento deve levar a uma melhor morbidade e mortalidade. No entanto, os efeitos a jusante, ou seja, função pulmonar e sintomas, não demonstraram melhorar com o ICS.”

Considerando o exposto nos poucos estudos identificados identifica-se que não há clareza quanta ao benefício do uso de corticoides inalatórios no tratamento das manifestações pulmonares da fibrose cística.

9. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

MEDICAMENTO	Apresentação	Consumo médio mensal	Preço do item R\$	Gasto mensal R\$	Gasto anual R\$
Fluticasona propionato (Flixotide®) 250mcg de frasco 5ml/60doses	Frasco c/ 60 doses	6	R\$ 52,10	R\$ 312,0	R\$ 3.744,00
Xinafoato de Salmeterol + Propionato de Fluticasona em spray 25 mcg/125 mcg	Frasco c/ 120 doses	40	R\$ 77,61	R\$ 3104,00	R\$ 37.252,00

As informações econômicas foram obtidas junto ao Núcleo de Atendimento a Judicialização em Saúde, que é responsável pela execução da Ação Civil Pública para Fibrose Cística.

A avaliação econômica não leva em consideração o custo social da fibrose cística e tem o objetivo de auxiliar o gestor na tomada de decisão, informando qual seria o impacto previsto no orçamento.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais objetivos do tratamento das manifestações pulmonares na fibrose cística são o tratamento precoce das infecções respiratórias e a fluidificação das secreções. Portanto, o uso de corticoides inalatórios associados ou não a broncodilatadores não está preconizado.

A questão se o uso ao longo prazo de corticoide inalatório pode reduzir a inflamação pulmonar comum em pessoas com FC e se eles podem diminuir a taxa de declínio pulmonar, e melhorar a morbimortalidade não está respondida.

São escassos os estudos sobre o uso de corticoides inalatórios no tratamento da fibrose cística, e seu uso nesta condição necessita de mais pesquisas projetadas para um período longo de acompanhamento, utilizar dosagem padronizada dos medicamentos, medidas uniformes de eficácia e procedimentos bem delineados de eficácia a curto e longo prazo dos medicamentos em diferentes faixas etárias dos pacientes, avaliação da função pulmonar e de marcadores inflamatórios.

11. RECOMENDAÇÃO

Considerando os dados e as informações apresentadas o Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica **NÃO RECOMENDA** a incorporação de corticoides inalatório sozinhos ou associados a broncodilatadores no tratamento das manifestações pulmonares da fibrose cística na Relação Estadual de Medicamentos do Estado de Minas Gerais no âmbito do SUS.

Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Nome	Área da SES	MASP
Luciana Cássia Oliveira Barbosa	Superintendência de Assistência Farmacêutica	13284880
Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos	Superintendência de Assistência Farmacêutica	12907754
Soraya Figueiredo de Sousa Torres	Superintendência de Atenção Primária à Saúde	8033870
Tâmara Cristina de Souza	Superintendência de Redes de Atenção à Saúde	14635072
Eleonora Assunção Morad Arantes	Superintendência de Vigilância Epidemiológica	11102936
Fabício Alencar de Miranda	Superintendência de Vigilância Sanitária	14887616

12. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

A equipe de elaboração do parecer declara não ter nenhum conflito de interesse em relação aos medicamentos aqui avaliados.

REFERÊNCIAS

1 Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD001915. DOI: 10.1002/14651858.CD001915.pub6. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001915.pub6/epdf/full>>. Acesso em 26 maio 2020.

2 Bula – Profissional de Saúde Seretide® Spray

3 Bula – Profissional de Saúde Flixotide® Diskus®

4 Cystic Fibrosis: Diagnosis and management. Nice Guideline NG78. October 2017. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>>. Acesso em 26 maio 2020.

5 Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis: a review of clinical effectiveness. Ottawa: CADTH; 2019 Mar. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). ISSN: 1922-8147 (online). Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1082%20Inhaled%20Corticosteroids%20for%20CF%20Final.pdf>> Acesso em 26 maio 2020.

6 PORTARIA CONJUNTA Nº 08, DE 15 DE AGOSTO DE 2017. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática. Disponível em < http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_FibroseCistica_ManifestacoesPulmonares.pdf> Acesso em 26 maio 2020



Documento assinado eletronicamente por **Jans Bastos Izidoro, Superintendente**, em 29/05/2020, às 14:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcílio Dias Magalhães, Subsecretário(a)**, em 29/05/2020, às 17:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Cassia Oliveira Barbosa, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 11:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabício Alencar de Miranda, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 13:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Soraya Figueiredo de Sousa Torres, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tamara Cristina de Souza, Servidor (a) Público (a)**, em 01/06/2020, às 17:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Marcelo Cabral Tavares, Secretário de Estado Adjunto**, em 03/06/2020, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Assuncao Morad Arantes, Coordenador(a)**, em 04/06/2020, às 15:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **14784139** e o código CRC **0FD93146**.

