

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 19/2016**

## **Glicopirrônio para o tratamento de bronquite crônica simples**

**Belo Horizonte  
Outubro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Glicopirrônio (Seebri®).

**Indicação na bula:** indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

**Pergunta:** Eficácia e segurança do glicopirrônio para o tratamento da bronquite crônica simples.

**Evidências:** Foram selecionadas duas revisões que avaliaram o glicopirrônio para o tratamento de DPOC. Inaladores antimuscarínicos de longa ação (LAMA) e agonistas  $\beta$ 2 de longa ação (LABA) tiveram efeitos semelhantes para qualidade de vida e função pulmonar, sendo que quando LABA foi associado a corticosteroides essa intervenção apresentou melhores resultados. Tiotrópio e glicopirrônio têm eficácia similar na melhora da função pulmonar. Quando considerado as intervenções em combinação, foi verificado que tiotrópio/budesonida/formoterol e indacaterol/glicopirrônio foram mais eficazes para o desfecho exacerbações moderadas a grave. A ocorrência de pneumonia foi menor para glicopirrônio e indacaterol/glicopirrônio do que para fluticasona/salmeterol, fluticasona/vilanterol e fluticasona.

**Conclusões:** Não há diferenças entre LABA e LAMA para a qualidade de vida e função pulmonar. No entanto, quando glicopirrônio é combinado com indacaterol ele é mais eficaz para as exacerbações moderadas a graves do que tiotrópio, fluticasona/salmeterol, indacaterol, glicopirrônio, salmeterol e formoterol. Já a combinação tiotrópio/budesonida/formoterol foi mais eficaz do que indacaterol/glicopirrônio.

## CONTEXTO

A bronquite é uma inflamação dos brônquios. Existem dois tipos, a bronquite aguda, que geralmente é causada por vírus ou bactérias e que dura diversos dias e até semanas e a bronquite crônica com duração de anos, que faz parte da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A DPOC é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de 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 tabagismo. Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz consequências sistêmicas significativas<sup>(1,2)</sup>. A heterogeneidade da DPOC permite identificar subgrupos de pacientes com diferentes características clínicas. Alguns autores têm proposto agrupar os fenótipos clínicos com desfechos relevantes, como a frequência e a gravidade das exacerbações, a progressão da doença, a resposta ao tratamento e a mortalidade. Os subgrupos clínicos mais estudados são: enfisema hiperinflação, bronquite crônica, exacerbador frequente e asma associada a DPOC<sup>(3)</sup>.

**1-População acometida:** Pacientes com bronquite crônica simples.

**2-Prevalência/Incidência:** Nos países industrializados, 5 a 10% da população adulta sofrem de DPOC. No Brasil, estudo de base populacional com avaliação espirométrica de indivíduos com mais de 40 anos mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres<sup>(4)</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Entre as principais causas de morte, é a única que está aumentando, prevendo-se que se torne a terceira em 2020, devido ao aumento do tabagismo nos países em desenvolvimento e ao envelhecimento da população<sup>(5,6)</sup>. Nos últimos 10 anos, a DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto

anual aproximado de 72 milhões de reais <sup>(7)</sup>. Não existem dados específicos para o subgrupo bronquite crônica.

**3-Curso da doença:** O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo em um mesmo indivíduo. A bronquite crônica é definida clinicamente pela presença de tosse e expectoração na maioria dos dias por no mínimo três meses/ano durante dois anos consecutivos. O enfisema pulmonar é definido anatomicamente como aumento dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, com destruição das paredes alveolares. Na DPOC, as mudanças compostas por inflamação, hipersecreção de muco, contração da musculatura lisa das vias aéreas, espessamento da parede brônquica, perda de retração elástica e destruição alveolar levam à limitação do fluxo aéreo, à inadequação da relação ventilação-perfusão e à hiperinsuflação pulmonar. A DPOC também está associada a um quadro inflamatório sistêmico, com manifestações como perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas. Os principais fatores de risco são fumaça do cigarro, poeiras ocupacionais, irritantes químicos, poluição ambiental, baixa condição socioeconômica e infecções respiratórias graves na infância <sup>(1,2,8)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Seebri®

**2-Princípio ativo:** Glicopirrônio

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 100681117. Validade: 12/2019. Citar: indicado para tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) <sup>(9)</sup>.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

#### 4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim  Não

Indicação: Glicopirrônio é um anticolinérgico indicado para longo prazo, no tratamento de manutenção de obstrução das vias aéreas em pacientes com DPOC <sup>(10)</sup>.

b) EMA

Sim  Não

Indicação: Glicopirrônio é indicado como tratamento de manutenção broncodilatador para aliviar os sintomas em pacientes adultos com DPOC <sup>(11)</sup>.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2016) <sup>(3)</sup>, a farmacoterapia da DPOC tem como objetivo principal a redução dos sintomas, da frequência e gravidade das exacerbações, e melhorar a qualidade de vida, a função pulmonar e a tolerância ao exercício. A escolha do tratamento depende da disponibilidade dos medicamentos, da gravidade da doença e da resposta clínica. Abaixo se encontram os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para DPOC:

Tratamento farmacológico

- Broncodilatadores (os broncodilatadores são a pedra angular da terapia medicamentosa).

### **Broncodilatadores de curta ação**

1. Agonistas  $\beta_2$ : salbutamol, fenoterol e terbutalino.
2. Anti-muscarínicos: ipratrópio.

### **Broncodilatadores de longa ação**

1. Agonistas  $\beta_2$  de longa ação (LABA)
    - 12 horas de duração: salmeterol e formoterol.
    - 24 horas de duração: indacaterol, olodaterol, vilanterol
  2. Antimuscarínicos de longa ação (LAMA)
    - Tiotrópio, glicopirrônio e brometo de acilidínio.
- Metilxantinas
  - Inibidor da fosfodiesterase-4 (roflumilaste)
  - Corticosteroides inalados (CI)
  - Corticosteroides sistêmicos
  - Mucolíticos

### Tratamento não farmacológico

- Oxigenoterapia
- Reabilitação pulmonar
- Cirurgia de redução de volume e transplante de pulmão
- Ventilação domiciliar não-invasiva

### **2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

### **3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para o glicopirrônio na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 44 mcg por inalação<sup>(12)</sup>. No entanto, o fabricante do medicamento recomenda a inalação de 50 microgramas por dia e somente foi encontrado o preço para a apresentação de 50 microgramas por cápsula. O

preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de setembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18% (Tabela 1).

**Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com glicopirrônio**

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	50 microgramas	50 microgramas - embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador	R\$ 99,69
18%	50 microgramas	50 microgramas - embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador	R\$ 124,92

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 29/09/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Glicopirrônio é eficaz e seguro para o tratamento da bronquite crônica?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 29/09/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Glicopirrônio é eficaz e seguro para o tratamento da bronquite crônica?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que avaliassem especificamente o subgrupo bronquite crônica.

Tricco et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de comparações indiretas para comparar a segurança e a eficácia de agonistas  $\beta_2$  de longa ação (LABA), agentes antimuscarínicos (LAMA) de ação prolongada e os corticosteroides inalatório (CI) para o manejo de DPOC. Foram incluídos 208 ensaios clínicos randomizados (ECR), com 134.692 adultos com DPOC. As intervenções avaliadas foram LABA, LAMA e / ou o CI, isoladamente ou em combinação, contra cada um dos outros ou com placebo. Os desfechos avaliados foram a proporção de pacientes com exacerbações moderadas a graves, o número de pacientes que apresentaram mortalidade, pneumonia, arritmia grave e mortalidade relacionada com eventos cardiovasculares (CVM). A rede de meta-análises incluiu 20 ensaios clínicos randomizados para exacerbações moderadas a graves para 26.141 pacientes com uma exacerbação no ano passado. Trinta e

dois tratamentos foram eficazes versus placebo incluindo: tiotrópio, budesonida/formoterol, salmeterol, fluticasona/salmeterol, indacaterol/glicopirrônio, tiotrópio/fluticasona/salmeterol e tiotrópio/budesonida/formoterol. Os mais eficazes foram as combinações tiotrópio/budesonida/formoterol (99,2% de probabilidade de ser o mais eficaz de acordo com a superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA)) e indacaterol/glicopirrônio (SUCRA=86%). Glicopirrônio em monoterapia foi pior do que tiotrópio/budesonida/formoterol e indacaterol/glicopirrônio ( $p<0,05$ ). Glicopirrônio em combinação com indacaterol foi pior do que tiotrópio/budesonida/formoterol e melhor do que tiotrópio, fluticasona/salmeterol, indacaterol, glicopirrônio, salmeterol e formoterol ( $p<0,05$ ). Para o desfecho mortalidade (88 ECR, 97.526 pacientes); fluticasona/salmeterol foram mais eficazes na redução da mortalidade do que o placebo, formoterol e fluticasona (SUCRA = 71%). Não houve diferenças estatisticamente significativas para as outras comparações. Meta-análise de rede foi realizada para CVM (37 ECR, 55 156 doentes) e as seguintes intervenções foram mais seguras: salmeterol contra placebo, tiotrópio e tiotrópio (Soft Mist Inhaler (SMR)); fluticasona contra tiotrópio (SMR); e salmeterol/fluticasona contra tiotrópio e tiotrópio (SMR). Triancinolona acetona foi a mais prejudicial (SUCRA = 81%). Para a ocorrência de pneumonia (54 ECR, 61 551 doentes), 24 tratamentos foram mais prejudiciais, incluindo 2 com aumento do risco de pneumonia versus placebo; fluticasona e fluticasona/salmeterol. O agente mais prejudicial foi fluticasona/salmeterol (SUCRA = 89%). A ocorrência de pneumonia foi menor para glicopirrônio e indacaterol/glicopirrônio do que para fluticasona/salmeterol, fluticasona/vilanterol e fluticasona. Para o desfecho arritmia; não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções <sup>(13)</sup>.

Kew et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de comparações indiretas para avaliar a eficácia de opções de tratamento para pacientes com DPOC que não podem ser controlados pela monoterapia de curta duração. Os estudos foram incluídos se eles comparassem qualquer um dos seguintes tratamentos contra quaisquer outros: agonistas  $\beta_2$  de longa ação (LABA; formoterol, indacaterol, salmeterol); antagonistas muscarínicos de longa

ação (LAMA; aclidínio, glicopirrônio, tiotrópio); corticosteroides inalatórios (CI; budesonida, fluticasona, mometasona); combinação de LABA/CI (formoterol/budesonida, formoterol/mometasona, salmeterol/fluticasona); e placebo. Foram identificados 71 ensaios clínicos randomizados com 73.062 pessoas com DPOC e 184 braços de tratamento de interesse. Dados do *St George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) estavam disponíveis em 42 estudos (n = 54.613). Em seis meses, foram feitas 39 comparações entre 18 tratamentos em 25 estudos (n = 27.024). Combinação LABA/CI foi a intervenção mais bem classificada, com uma melhora média em relação ao placebo de -3.89 unidades em seis meses (IC 95% -4,70 a -2,97) e -3,60 aos 12 meses (IC 95% -4,63 a -2,34). LAMA e LABA foram classificados em segundo e terceiro lugares em seis meses, com diferenças médias de -2,63 (IC 95% -3,53 a -1,97) e -2,29 (IC 95% 3,18 a -1,53), respectivamente. Inalação de corticosteroides ficou em quarto lugar (MD -2.00, IC 95% -3,06 a -0,87). As diferenças de classe entre LABA, LAMA e CI eram menos proeminentes aos 12 meses. Indacaterol e aclidínio apresentaram uma classificação um pouco maior do que outros membros de sua classe, e formoterol 12 mcg, budesonida 400 mcg e combinação de formoterol/mometasona apresentaram classificação mais baixa dentro de suas classes. Houve sobreposição considerável nos intervalos de confiança e rankings para ambas as classes e tratamentos individuais. Dados de VEF1 estavam disponíveis em 46 estudos (n = 47.409). Em seis meses, foram feitas 41 comparações entre 20 tratamentos em 31 estudos (n = 29.271). Assim como para o desfecho SGRQ, combinação LABA / CI foi a classe com maior classificação, com uma melhora média em relação ao placebo de 133,3 mL em seis meses (IC 95% 100,6 a 164,0) e um pouco menos em 12 meses (diferença média (DM) 100,0 IC 95% 55,5-140,1). LAMA (DM 103,5, IC 95% 81,8 a 124,9) e LABA (DM 99,4, IC 95% 72,0 a 127,8) mostraram resultados praticamente equivalentes em seis meses, e CI foram classificados em quarto lugar (DM 65,4, 95% IC 33,1-96,9). Tal como acontece com SGRQ, as diferenças iniciais entre as classes não eram tão proeminentes em 12 meses. Indacaterol e salmeterol/fluticasona foram classificados ligeiramente melhores do que os outros em sua classe, e formoterol 12 mcg, aclidínio, budesonida e combinação

de formoterol/budesonida apresentaram uma classificação mais baixa dentro de suas classes. Todos os intervalos de confiança para as classificações individuais eram amplos. Esta metanálise de rede compara quatro classes diferentes de inaladores de longa duração para as pessoas com DPOC que precisam de outras alternativas além dos broncodilatadores de ação curta. Melhora da qualidade de vida e função pulmonar foram maiores para inaladores de combinação (LABA e CI) e menores para CI em monoterapia em 6 e 12 meses. Inaladores LAMA e LABA tiveram efeitos semelhantes, especialmente em 12 meses. A meta-análise de rede tem demonstrado benefício do CI quando adicionado a LABA em participantes que, em grande parte tinham um VEF1 menor do que 50% do previsto, mas a despesa adicional de inaladores de combinação e o aumento da possibilidade de eventos adversos (estabelecido por outras revisões) precisam ser considerados <sup>(14)</sup>.

## **ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS**

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento não medicamentoso e medicamentoso de DPOC <sup>(2)</sup>.

Tratamento medicamentoso:

A base do tratamento medicamentoso são os broncodilatadores por via inalatória, os quais proporcionam alívio sintomático. Na presença de sintomas leves e intermitentes, recomendam-se preferencialmente os broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  de curta ação em esquema de administração conforme a necessidade. Os broncodilatadores agonistas  $\beta_2$  de longa ação em esquema fixo são indicados para o tratamento de manutenção, a fim de melhorar o controle dos sintomas e favorecer a adesão de pacientes com doença moderada ou grave com sintomas persistentes. Na falta de melhora sintomática com esses fármacos, pode-se considerar a associação com corticosteroide inalatório, especialmente se o VEF1

pós-BD for inferior a 50% e houver mais de duas exacerbações ao ano. Abaixo estão os medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento da DPOC<sup>(2)</sup>:

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 200 mcg e 250mcg.
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg.
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.
- Salmeterol: aerossol oral ou pó inalante de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona/ml).
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/ml e aerossol oral de 0,02 mg/dose.

Tratamento não medicamentoso:

- Cessação do tabagismo
- Reabilita o pulmonar e fisioterapia respiratória
- Tratamento cirúrgico

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### ■ CADTH

#### *Glicopirrônio* <sup>(15)</sup>

O Comitê de especialistas do Canadá recomenda que o glicopirrônio seja listado de forma semelhante ao tiotrópio para o tratamento de DPOC.

Razões para a recomendação:

1. Dois ensaios clínicos randomizados demonstraram melhorias estatisticamente significantes no VEF1 com o uso de glicopirrônio em comparação com placebo. Esses dois estudos e uma meta-análise de comparação indireta sugerem que tiotrópio e glicopirrônio têm eficácia similar na melhora da função pulmonar.
2. Nas doses recomendadas, o custo diário de glicopirrônio (\$ 1,77 para 50 mcg) foi menor do que o custo diário de tiotrópio (\$ 2,17 para 18 mcg).

#### *Indacaterol em combinação com glicopirrônio* <sup>(16)</sup>

O Comitê de Especialistas do Canadá recomenda que maleato de indacaterol em combinação com brometo de glicopirrônio seja listado para o tratamento broncodilatador, em longo prazo, uma vez ao dia, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com DPOC, se os seguintes critérios clínicos forem atendidos:

Critérios clínicos:

- DPOC moderada a grave, conforme definido pela espirometria.
- Resposta inadequada a um broncodilatador de ação prolongada (agonista  $\beta$ 2 de longa ação ou anticolinérgico de longa ação).

Razões para a recomendação:

1. Dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que indacaterol/glicopirrônio foi semelhante ou estatisticamente superior a uma

combinação de formoterol e tiotrópio e uma combinação de propionato de fluticasona / salmeterol para melhorar o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), qualidade de vida, e dispneia em pacientes com DPOC moderada a grave.

2. Ao preço apresentado (\$ 2,68 por dia), o indacaterol/glicopirrônio apresenta menor custo do que os seguintes comparadores: indacaterol/glicopirrônio utilizados separadamente (\$ 3,32 por dia); formoterol e tiotrópio (\$ 3,66 por dia); fluticasona / salmeterol (\$ 3,25 a US \$ 4,61 por dia); todas as combinações atualmente disponíveis de LABA (agonista  $\beta$ 2 de longa ação) / LAMA (antagonista muscarínico de longa ação) (\$ 3,26 a \$ 4,04 por dia); e todas as combinações atualmente disponíveis de corticosteroide inalado (CI) / LABA (\$ 2,76 a \$ 4,61 por dia).

#### ■ NICE

Indacaterol em combinação com glicopirrônio reduziu de forma estatisticamente significativa a taxa de exacerbações moderadas ou graves em comparação com glicopirrônio em monoterapia em pessoas com DPOC grave ou muito grave. No entanto, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) considerou que a redução não foi suficiente para suportar uma indicação para reduzir as exacerbações. No geral, indacaterol em combinação com glicopirrônio mostrou uma pequena, mas estatisticamente significativa melhor função pulmonar (volume expiratório forçado em 1 segundo [VEF1]) em comparação com comparadores ativos em pessoas com moderada a muito grave DPOC. Indacaterol em combinação com glicopirrônio também mostrou pequenas melhorias estatisticamente significativas na dispneia, estado de saúde e uso de medicação de resgate em comparação com comparadores ativos, que eram de benefício clínico incerto. A EMA relata que, embora as diferenças entre os tratamentos frequentemente não eram suficientemente grandes para serem clinicamente relevantes na população total, as análises de resposta demonstraram que as diferenças podem ser importantes para pacientes individuais.

O resumo das características do produto relata que o tratamento até 15 meses com indacaterol em combinação com glicopirrônio mostraram reações adversas semelhantes as observadas quando as pessoas foram tratadas com cada medicamento individualmente. Em um estudo de segurança de 52 semanas, a incidência global de eventos adversos foi semelhante entre placebo e indacaterol em combinação com glicopirrônio (valor p não relatado). Em comparação com medicamentos estabelecidos, tais como o formoterol, salmeterol e tiotrópio, a segurança em longo prazo do indacaterol e glicopirrônio (isoladamente ou em combinação) não é clara <sup>(17)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Glicopirrônio é indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Foram selecionadas duas revisões que avaliaram o glicopirrônio para o tratamento de DPOC. Inaladores LAMA (formoterol, indacaterol, salmeterol) e LABA (aclidínio, glicopirrônio, tiotrópio) tiveram efeitos semelhantes para qualidade de vida e função pulmonar, sendo que quando LABA foi associado a corticosteroides essa intervenção apresentou melhores resultados. Tiotrópio e glicopirrônio têm eficácia similar na melhora da função pulmonar. Quando considerado as intervenções em combinação, foi verificado que tiotrópio/budesonida/formoterol e indacaterol/glicopirrônio foram mais eficazes para o desfecho exacerbações moderadas a grave. A ocorrência de pneumonia foi menor para glicopirrônio e indacaterol/glicopirrônio do que para fluticasona/salmeterol, fluticasona/vilanterol e fluticasona monoterapia. Não há diferenças entre LABA e LAMA para a qualidade de vida e função pulmonar. No entanto, quando glicopirrônio é combinado com indacaterol ele é mais eficaz para as exacerbações moderadas a graves do que tiotrópio, fluticasona/salmeterol, indacaterol, glicopirrônio, salmeterol e formoterol. Já a combinação tiotrópio/budesonida/formoterol foi mais eficaz do que indacaterol/glicopirrônio.

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010
2. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Brasil. 2013.
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes brasileiras para o manejo da DPOC (Adaptação para o Brasil do consenso Latino-Americano de DPOC), 2016.
4. Jardim J, Camelier AA, Rose FW, Perez-Padilla R, Hallal P, Victora C, et al. PLATINO: A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(7):A222.
5. Pessoa C, Pessoa R. Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. Pulmão RJ - Atualizações Temáticas. 2009;1(1):7-12.
6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: DATASUS; 2010. [capturado em 12 abr. 2010] Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.ph>
8. Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica II - DPOC. J Bras Pneumol. 2004;30(Supl 5):S1-42.
9. Novartis Pharma Stein AG. Seebri. Bula do Profissional. 10 jun. 2016. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20359432016&pIdAnexo=3697306](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20359432016&pIdAnexo=3697306)>. Acesso em: 26 set. 2016.
10. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Seebri. Approval. Label approved on 29/10/2015 (PDF) for NDA no. 207923. Disponível em: <

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207923lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207923lbl.pdf)>. Acesso em: 26 set 2016.

11. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Seebri. Product Information. 30/07/2015 Seebri Breezhaler - EMEA/H/C/002430 - WS/0782. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002430/WC500133769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf)>. Acesso em: 26 set 2016.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Glycopyrronium bromide. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03BB06](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB06)>. Acesso em: 29 set 2016.
13. Tricco AC, Strifler L, Veroniki AA, Yazdi F, Khan PA, Scott A, Ng C, Antony J, Mrklas K, D'Souza J, Cardoso R, Straus SE. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Oct 26;5(10):e009183. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009183.
14. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 26;(3):CD010844. doi: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
15. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION. GLYCOPYRRONIUM BROMIDE (Seebri — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). November 30, 2012. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Seebri-May-17-13.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Seebri-May-17-13.pdf)>. Acesso em: 29 set 2016.
16. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION. INDACATEROL/GLYCOPYRRONIUM (Ultibro Breezhaler — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). February 3, 2014. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0369\\_Ultibro%20Breezhaler\\_Jan30\\_2015.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0369_Ultibro%20Breezhaler_Jan30_2015.pdf)>. Acesso em: 26 set 2016.

17. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler). Evidence summary: new medicine [ESNM33]. Published date: February 2014. Disponível em: <  
<https://www.nice.org.uk/guidance/esnm33/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-indacaterolglycopyrronium-ultibro-breezhaler-1502680922144197> > Acesso em: 26 set 2016.