

The logo for CATES, featuring the word "CATES" in white capital letters on a dark blue rounded rectangular background. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline.

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 20/2016**

# **Glicopirrônio para o tratamento da síndrome de Swyer-James-Macleod**

**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:

Michael Ruberson Ribeiro da Silva  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Glicopirrônio (Seebri®)

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

**Pergunta:** Glicopirrônio é eficaz e seguro para o tratamento da síndrome de Swyer-James-Macleod?

**Evidências:** Não foram encontrados estudos específicos que avaliassem o uso de glicopirrônio para o tratamento da Síndrome de Swyer-James-Macleod. Foram selecionadas três revisões sistemáticas que avaliaram glicopirrônio para DPOC. No primeiro estudo foi demonstrado que glicopirrônio apresenta resultados semelhantes a outros antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA), como o tiotrópio, para os desfechos de eficácia e qualidade de vida. No segundo estudo, verificou-se que o uso de glicopirrônio em associação com um agonista  $\beta_2$  de longa duração (indacaterol) é mais eficaz do que o uso desses medicamentos em monoterapia e mais seguro quando comparado a esquemas que utilizam corticoides, quando em monoterapia ou associado a indacaterol. Por fim, o último estudo demonstrou por meio de comparações indiretas que antagonistas muscarínicos apresentam eficácia comparável, especialmente em 12 semanas, a dos agonistas  $\beta_2$  de longa duração.

**Conclusões:** A SSJM é uma condição rara e o seu tratamento ainda não é bem estabelecido na literatura. Broncodilatadores são utilizados para tratar os sintomas da doença, dentre os quais está o glicopirrônio. Os resultados das revisões sistemáticas demonstraram que glicopirrônio não apresenta diferenças estatisticamente significantes para tiotrópio e outros LAMA e para agonistas  $\beta_2$  de longa duração (LABA), incluindo salmeterol e formoterol que estão disponíveis no SUS para DPOC e asma. Entretanto, o uso associado de glicopirrônio a um agonista  $\beta_2$  de longa duração (indacaterol) demonstrou melhores resultados do que a monoterapia. Como limitação, ressalta-se que os pacientes avaliados não eram portadores de SSJM, mas de DPOC em geral.

## CONTEXTO

A Síndrome de Swyer-James-Macleod (SSJM) ou síndrome pulmonar hiperlucente<sup>1</sup> unilateral é uma rara bronquiolite constrictiva com obstrução do fluxo de ar e uma diminuição do número e diâmetro dos vasos pulmonares periféricas ipsilaterais<sup>2</sup>. Esta síndrome é caracterizada por hiperlucência unilateral na radiografia de tórax, sendo que a tomografia computadorizada fornece informações adicionais úteis. A doença geralmente se apresenta com dispnéia, diminuição da tolerância ao exercício, tosse, hemoptise, e infecções pulmonares recorrentes. SSJM pode ser confundida com asma ou embolia pulmonar devido a sintomas semelhantes e podem resultar em terapia inapropriada<sup>(1)</sup>. Pode se manifestar de duas formas: assintomática, sendo a maioria diagnosticada na fase adulta, quando o paciente se submete a exames radiológicos de rotina, e a forma sintomática, que é mais encontrada em crianças<sup>(2)</sup>. Segundo a Classificação Internacional de Doenças 10 (CID-10) é classificada como um tipo de enfisema (J43) dentro do grupo de doenças respiratórias crônicas das vias inferiores<sup>(3)</sup>.

### 1-População acometida:

Pacientes com síndrome de Swyer-James-Macleod.

### 2-Prevalência/Incidência:

A SSJM é uma condição rara e não foram encontrados dados sobre a sua prevalência e incidência<sup>(1,2,4)</sup>.

### 3-Curso da doença:

A SSJM está associada a bronquiolite obliterante pós-infecciosa que ocorre na infância. Esta síndrome é uma complicação a longo prazo de bronquiolite em crianças, especialmente após a infecção adenoviral. A criança afetada pode ser assintomática, mas frequentemente, tem infecções pulmonares de repetição e desenvolve bronquiectasias<sup>3</sup>. Dispneia, hemoptise e tosse produtiva crônica são sintomas visíveis. A condição patológica básica é uma bronquiolite associada com obliteração das pequenas vias aéreas e um padrão de enfisema grave devido à destruição alveolar e

<sup>1</sup> Hipertransparente, hiperluminoso ao raio-X de tórax.

<sup>2</sup> Que está situado ou que acontece do mesmo lado.

<sup>3</sup> Dilatação irreversível de um ou de vários brônquios na sequência de lesões na parede brônquica.

parênquima pulmonar dilatado. A vascularização pulmonar periférica é diminuída como resultado da inflamação. A radiografia de tórax demonstra pulmão hiperlucente unilateral e volume do pulmão afetado normal ou reduzido. A obstrução do fluxo de ar está geralmente presente em testes de função pulmonar (PFT), e o exame de ventilação e perfusão, muitas vezes revela acentuada diminuição da perfusão do pulmão afetado. Portanto, a clássica hiperlucência seria, dessa forma, secundária à diminuição do suprimento sanguíneo nas áreas pulmonares afetadas. A doença é normalmente diagnosticada na infância, após uma avaliação de infecções respiratórias recorrentes, mas os pacientes que têm pouca ou nenhuma seqüela de bronquiectasias, por vezes têm sintomas leves ou são assintomáticos e são diagnosticados somente na fase adulta <sup>(1,4)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Seebri®

**2-Princípio ativo:** Glicopirrônio

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Registro: 100681117. Validade: 12/2019. Citar: Glicopirrônio é indicado para tratamento broncodilatador de manutenção, para aliviar os sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) <sup>(5)</sup>.

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>(6)</sup>.

b) EMA

Sim     Não

Indicação: Glicopirrônio é indicado como tratamento de manutenção broncodilatador para aliviar os sintomas em pacientes adultos com DPOC. <sup>(7)</sup>.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Atualmente existem poucos dados sobre o tratamento dos pacientes diagnosticados com a SSJM e a maioria das medidas a serem tomadas são meramente conservadoras e de apoio, para ajudar a minimizar a formação de novas lesões pulmonares e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Inclui acompanhamento rigoroso e gestão de infecções pulmonares <sup>(2, 8, 9)</sup>.

Os tratamentos geralmente relatados em relatos de casos da doença são o uso broncodilatadores (bromidrato de fenoterol, brometo de ipratrópio,  $\beta$ -agonista de longa duração, dentre outros), corticoides inalatórios, geralmente em pacientes sintomáticos. A antibioticoterapia é reservada para casos de pneumonia bacteriana aguda. Além disso, podem ser indicadas as vacinações contra influenza e pneumococos <sup>(2, 8, 9)</sup>.

A intervenção invasiva é reservada para pacientes com deterioração clínica da função pulmonar, com infecções pulmonares recorrentes, pneumotórax recidivante, sepse ou em casos de hipertensão pulmonar. Ela pode melhorar a qualidade de vida e a função pulmonar dos pacientes e abrange os seguintes procedimentos: pneumectomia e oclusão do brônquio principal. A pneumectomia é indicada sobre o princípio de que uma redução no volume do pulmão pode influenciar favoravelmente a mecânica do diafragma, parede torácica, e das vias aéreas. Já a oclusão do brônquio principal é menos traumática, realizada por meio de uma pequena toracotomia sem entrar no espaço pleural. É importante para preservar os sistemas funcionais, especialmente em pacientes

graves. Assim diminui o deslocamento do mediastino e hiperexpansão subsequente do outro pulmão. É indicada quando não há fluxo de sangue para o pulmão afetado <sup>(10)</sup>.

Na fase inicial da doença, sem declínio da função pulmonar, não há vantagem da terapêutica invasiva sobre a conservadora, pois os pacientes são submetidos ao risco cirúrgico geralmente sem necessidade. Já em pacientes em fase avançada há evidências de grandes melhorias clínicas com a terapêutica invasiva: parada de produção de escarro e hemoptise, menor desenvolvimento de infecções, ganho de peso, melhora da função respiratória com melhora da capacidade vital e diminuição da resistência das vias aéreas <sup>(10)</sup>.

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

Sim

Não

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

A dose diária definida (DDD) para o indacaterol na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 0,15 mg por inalação <sup>(11)</sup>. 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 indacaterol**

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	0,15 mg	150 microgramas embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador	R\$ 64,53
18%	0,15 mg	150 microgramas embalagens contendo 30 cápsulas e 1 inalador	R\$ 78,70

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 síndrome de Swyer-James-Macleod?

Base pesquisada: PUBMED

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

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

Glicopirrônio é eficaz e seguro para o tratamento da síndrome de Swyer-James-Macleod?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que avaliassem o tratamento medicamentoso dos pacientes com SSJM. Os estudos encontrados na literatura são baseados em relatos de casos e não apresentam dados sobre efetividade e segurança dos medicamentos para a síndrome. Foram incluídas três revisões sistemáticas em pacientes com DPOC, conforme indicado em bula <sup>(5)</sup>.

Ismaila *et al.* (2015) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de comparações indiretas para comparar a eficácia de antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA). Tiotrópio foi comparado a glicopirrônio, aclidíneo, umeclidíneo. 24 estudos foram incluídos com um total de 21.311 indivíduos com DPOC. Aclidíneo, glicopirrônio, tiotrópio e umeclidíneo demonstraram resultados favoráveis estatisticamente significantes versus placebo para a mudança da linha de base do VEF1 residual em 12 semanas, VEF1 residual em 24 semanas, pontuação Questionário Respiratório St George (SGRQ) em 24 semanas, pontuação do índice de dispnéia de transição em 24 semanas (TDI) e uso de medicação de resgate em 24. Em comparação indireta entre os LAMA para o desfecho de VEF1, as diferenças na mudança na linha de base em 12 semanas foram -12,8 mL (-39,39 a 13,93) para aclidíneo contra tiotrópio; 3,08 mL (-7,58 a 13,69) para glicopirrônio contra tiotrópio; 22,58 mL (11,58 a 56,97) para umeclidíneo contra tiotrópio; 15,90 mL (-11,60 a 43,15) para glicopirrônio contra aclidíneo; 35,40 mL (-5,06 a 76,07) para umeclidíneo contra aclidíneo; e 19,50 mL (-15,30 a 54,38) para umeclidíneo contra glicopirrônio, sem diferenças estatisticamente significantes. Para VEF1 em 24 semanas, tiotrópio apresentou melhor resultado comparado a glicopirrônio com 29,46 mL (19,75 a 38,96), sendo que glicopirrônio não apresentou diferenças para aclidíneo e umeclidíneo. Para SGRQ glicopirrônio apresentou melhor resultado do que tiotrópio com - 0,71 (-1,28 a - 0,15), não sendo observadas diferenças para as demais comparações. Para TDI, glicopirrônio apresentou melhor resultado do que tiotrópio com 0,19 (0,03 a 0,35), não sendo observadas diferenças para as demais comparações. Para uso de medicações de resgate não houve diferença entre os comparadores. As limitações incluíram fatores relacionados aos inaladores e segurança, a desfechos em longo prazo não foram considerados. Os autores concluem que os novos LAMA estudados apresentaram pelo menos uma eficácia comparável à de tiotrópio, o medicamento padrão da classe. A escolha do LABA a ser utilizado deve depender das preferências dos médicos e pacientes <sup>(12)</sup>.

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 duração (LABA), agentes antimuscarínicos (LAMA) de longa duração 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, formoterol e salmeterol ( $p < 0,05$ ). 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 pelas monoterapias de curta duração. Os estudos foram incluídos se eles comparassem qualquer um dos seguintes tratamentos contra quaisquer outros: agonistas beta 2 de longa duração (LABAs; formoterol, indacaterol, salmeterol); antagonistas muscarínicos de longa duração (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 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 St. George's Respiratory Questionnaire (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 meta-análise 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

De acordo com a Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais, os broncodilatadores e corticoides atualmente disponíveis no SUS são:

No Componente Básico da Assistência Farmacêutica

#### - Broncodilatadores

- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml. (agonistas  $\beta_2$  de curta duração)
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/ml e aerossol oral de 0,02 mg/dose (antagonista muscarínico de curta duração).

#### - Corticoides

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 50 mcg, 200 mcg e 250mcg.
- Budesonida: aerossol nasal de 32, 50 e 64 mcg.
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 1,34 mg/dL 4,02 mg/mL.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.

No Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento da DPOC e Asma.

- Broncodilatadores (agonistas  $\beta$ 2 de longa duração)

- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg.
- Salmeterol: aerossol oral ou pó inalante de 50 mcg

- Corticoide

- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg<sup>(15)</sup>.

Não existe disponível no SUS um medicamento antagonista muscarínico de longa duração. Em 2013, o Tiotrópio, medicamento padrão na classe dos antagonistas muscarínicos, teve o seu pedido de incorporação negado pela CONITEC devido as evidencias disponíveis naquele momento se estabelecer os benefícios clínicos do tiotrópio em relação aos agonistas  $\beta$ 2 de longa duração em monoterapia ou associados a corticoide inalatório<sup>(16)</sup>.

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

■ CADTH<sup>(17, 18)</sup>.

*Glicopirrônio*<sup>(17)</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 tem 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>(18)</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 ação prolongada ou anticolinérgico de ação prolongada).

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 ação prolongada) / LAMA (antagonista muscarínico de ação prolongada) (\$ 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).

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.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SSJM é uma condição rara e o seu tratamento ainda não é bem estabelecido na literatura. Broncodilatadores são utilizados para tratar os sintomas da doença, dentre os quais está o glicopirrônio. Os resultados das revisões sistemáticas demonstraram que glicopirrônio não apresenta diferenças estatisticamente significativas para tiotrópio e outros LAMA e para agonistas  $\beta_2$  de longa duração (LABA), incluindo salmeterol e formoterol que estão disponíveis no SUS para DPOC e asma. Entretanto, o uso associado de glicopirrônio a um agonista  $\beta_2$  de longa duração (indacaterol)

demonstrou melhores resultados a monoterapia. Como limitação, ressalta-se que os pacientes avaliados não eram portadores de SSJM, mas de DPOC em geral.

## REFERÊNCIAS

1. Sen HS, Taylan M, Abakay O, Sezgi C, Cetincakmak MG. Adult diagnosis of Swyer-James-Macleod syndrome: retrospective analysis of four cases. *Respir Care*. 2014 Apr;59(4):e51-4. doi: 10.4187/respcare.02552.
2. Vieira Gde D, Yamagishi AY, Vieira NN, Fogaça RM, Alves Tda C, Amaral GM, Sousa CM. Complication of post-infectious bronchiolitis obliterans (Swyer-James syndrome). *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015 Sep-Oct;61(5):404-6. doi: 10.1590/1806-9282.61.05.404.
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010. Chapter X Diseases of the respiratory system (J00-J99). Disponível em: <[apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/J40](http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/J40)>. Acesso em: 27 set 2016.
4. Rosenberg, Nelson Perelman; Pavan, Daniel Augusto; Streher, Leandro Almeida; Pasqualotto, Alessandro Comarú. Síndrome de Swyer-James-MacLeod / Swyer-James-MacLeods syndrome. *J. pneumol*;25(1):57-60, jan.-fev. 1999.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Sen HS, Taylan M, Abakay O, Sezgi C, Cetincakmak MG. Adult diagnosis of Swyer-James-Macleod syndrome: retrospective analysis of four cases. *Respir Care*. 2014 Apr;59(4):e51-4. doi: 10.4187/respcare.02552.
9. Lunia P, Karkhanis V, Joshi JM. Asymptomatic Unilateral Hyperlucent Lung in a Prospective Kidney Donor. *J Assoc Physicians India*. 2015 Sep;63(9):95.
10. Miguel JP, Chan KA, Casagrande WM, Ortega HA. Síndrome de Swyer James-McLoad: relato de casos. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014 abr-jun;12(2). Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n2/a4186>>. Acesso em: 27 set 2016.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. glycopyrronium bromide. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03BB06&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB06&showdescription=yes)>. Acesso em: 27 set 2016.
12. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Nov 16;10:2495-517. doi: 10.2147/COPD.S92412. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26604738; PubMed Central PMCID: PMC4655912.
13. Tricco AC, Striffler 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. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p. ISBN 978-85-334-2261-2
  
16. 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. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 68. Agosto de 2013. Disponível em <[conitec.gov.br/images/Incorporados/BrometoTiotropio-DPOC-final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Incorporados/BrometoTiotropio-DPOC-final.pdf)>. Acesso em: 30 set 2016.
  
17. 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.
  
18. 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.
  
19. 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.