

Artigo Original

Open Access

Manejo do tratamento farmacológico em pacientes com DPOC e custo direto da terapia anticolinérgica: experiência de vida real

Isabelle Viana BORGES , Priscilla Alves ROCHA , Karen Ramalho PALERMO , Andrea Pereira SFORSIN , Vanusa Barbosa PINTO 
Rafael STELMACH 

¹Divisão de Farmácia, Instituto Central – ICHC – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; ²Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração - InCor - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil;

Autor correspondente: Stelmach R, rafael.stelmach@incor.usp.br

Submetido em: 23-10-2021 Reapresentado em: 15-12-2021 Aceito em: 17-12-2021

Revisão por pares: Débora Rafaelli Carvalho e Tarcio de Almeida

Resumo

Objetivo: Descrever a experiência com o uso da terapia anticolinérgica de longa duração disponível na rede pública de São Paulo, seus custos diretos inferidos e possíveis impactos econômicos. **Método:** Estudo transversal realizado em um ambiente de vida real. A amostra foi composta por usuários SUS que receberam os LAMAs inalatórios para tratamento da DPOC entre o período de novembro de 2019 a novembro de 2020. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de DPOC, acompanhamento clínico pelo grupo de DPOC, dispensação de anticolinérgicos durante o período de estudo e uso atual de LAMA (tiotropio, glicopirronio e umeclidínio) por pelo menos 3 meses. Foram excluídos os pacientes com ausência ou insuficiência de dados e sem consulta médica há mais de 1 ano e meio do período final do estudo. Foi feita a análise do perfil sociodemográfico, da evolução clínica e da qualidade de vida dos pacientes. As variáveis contínuas foram expressas por média e desvio padrão, e analisadas por t Student, e as variáveis categóricas foram expostas em frequência absoluta (n) e relativa (%), e analisadas por qui-quadrado ou Fisher, adotou-se um nível de confiança <0,05. Para os custos diretos, foi realizada uma análise simplificada, usando os dados de dispensação e estoque das terapias anticolinérgicas do serviço. **Resultados:** O estudo incluiu 197 pacientes, 177 em uso de tiotropio e 20 em uso de glicopirronio ou umeclidínio. Não houve diferença significativa quando analisados os grupos em relação a idade ($p=0,814$), sexo ($p=0,780$) e comorbidades ($p >0,05$). Os pacientes apresentavam polifarmácia (83,8%) e 74,1% dos pacientes tinham em uso 3 ou mais tipos de dispositivos. A população estudada predominantemente foi classificada como GOLD 3 e perfil B, representando 45,2% ($n = 89$) e 66,5% ($n = 131$) respectivamente, evidenciando uma população mais grave. Em ambos os grupos de tratamento percebemos um aumento no valor do CAT e uma tendência à piora do mMRC. Para os custos diretos do tratamento com os anticolinérgicos de longa ação, foi encontrado um gasto anual de US\$ 124.474,35. Com base em estratégias de dispensação dos medicamentos, conseguimos prever uma economia de US\$ 13.915,77/ano para este tratamento. **Conclusão:** Pacientes com DPOC grave tendem a usar mais dispositivos inalatórios. A disponibilização de alternativas farmacoterapêuticas pela rede pública pode contribuir para a individualização dos tratamentos anticolinérgicos e possibilitar uma avaliação mais adequada da terapia de acordo com o perfil clínico do paciente, atrelado a possíveis estratégias econômicas relacionadas ao tratamento individualizado.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crônica; dispositivos inalatórios; farmacêutico; farmacoconomia; anticolinérgicos; qualidade de vida.

Management of pharmacological treatment in patients with COPD and the direct cost of long-term anticholinergic therapy: real-world experience

Abstract

Objective: To describe the experience with the use of long-term anticholinergic therapy available in the public service. **Method:** A cross-sectional study with data collected in the real world. The sample consisted of SUS users who received inhaled LAMAs for the treatment of COPD between November 2019 and November 2020. Inclusion criteria were: diagnosis of COPD, being in clinical follow-up by the COPD health team, having record of anticholinergics dispensing by the pharmacy during the study period, having been using LAMA (tiotropium, glycopyrronium and umeclidinium) for at least 3 months. Patients with absence or insufficiency of data and without medical appointments for more than a year and a half from the final period of the study were excluded. Sociodemographic analysis, clinical assessment of patients and quality of life questionnaires were performed. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation and analyzed by t Student, and categorical variables were expressed as absolute (n) and relative (%) frequency and analyzed by chi-square or Fisher, with confidence level <0.05. For direct costs, the analysis were performed in a simplified way, using the service's anticholinergics dispensing and stock data. **Results:** The study included 197 patients, 177 using anticholinergic tiotropium



and 20 using glycopyrronium or umeclidinum. There was no significant difference when analyzing the groups regarding age ($p=0.814$), sex ($p=0.780$) and comorbidities ($p>0.05$). It was found that patients had polypharmacy (83.8%) and 74.1% of patients used 3 or more types of devices. We found in the population a predominance of patients classified as GOLD 3 and profile B, being represented by 45.2% ($n = 89$) and 66.5% ($n = 131$), respectively, showing a more severe population. In relation to the specific questionnaires, in both groups, we noticed an increase in the CAT value and a tendency towards a worsening in the mMRC. For the direct costs with the treatment, an annual expense of U\$ 124.474,35 was estimated. Based on a drug dispensing strategy, we were able to predict savings of U\$ 13.915,77/year for this treatment.

Conclusions: Patients with severe COPD tend to use more inhalation devices. The availability of pharmacotherapeutic alternatives by the public service can contribute to the individualization of anticholinergic treatments and enable a more adequate assessment of therapy according to the patient's clinical profile, linked to possible economic strategies related to individualized treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; inhalation devices; pharmacist; pharmacoconomics; anticholinergic; quality of life

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição clínica que acomete o sistema respiratório por meio de um processo obstrutivo crônico, que ocorre devido à exposição inalatória prolongada a fatores de risco e resposta individual.¹⁻⁴ Segundo a Organização Mundial da Saúde, é a quarta principal causa de morte no mundo.^{3,5} No Brasil, está entre as 5 principais na faixa etária ≥ 40 anos.^{3,4,6}

No Brasil, o estado de São Paulo através da Secretaria Estadual de Saúde (SES) incorporou um protocolo de assistência terapêutica pública para pacientes com DPOC.⁷ Com base neste protocolo, os estados do Espírito Santo, Minas Gerais, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Maranhão e Pernambuco também implementaram protocolos específicos regularizando a dispensação do tiotropio via secretaria estadual.⁸ Um levantamento realizado em 2019 mostrou que a mortalidade associada a exacerbações foi maior na faixa etária de 50-60 anos nos estados sem protocolo de dispensação de anticolinérgico.⁹

Apesar dos anticolinérgicos de longa ação (LAMAs) serem amplamente recomendados no tratamento da DPOC, até 2012 o único representante disponível para uso inalatório era o brometo de tiotropio. Por este motivo, apesar do custo elevado, era a opção terapêutica recomendada.^{7,10} No Brasil, apenas a partir de 2014 foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) um novo fármaco para essa condição, o brometo de glicopirronio. Atualmente, além dos citados, o brometo de umeclidínio encontra-se disponível, incorporado nas opções terapêuticas em 2016.^{10,11} No estado de São Paulo, em 2019 foi aprovada a Resolução n° 35, de 18 de abril que adicionava os dois outros LAMAs ao protocolo de tratamento da DPOC e disponibilizava a dispensação pelo Sistema Único de Saúde (SUS).¹²

Diante de todo o arsenal terapêutico para o tratamento da doença, além da avaliação sobre eficácia e segurança das terapias, outra avaliação importante é sobre os tipos de dispositivos disponíveis. Em geral, os pacientes podem fazer uso de até três tipos diferentes de dispositivos, o que pode ocasionar o uso incorreto dos inaladores e prejudicar a adesão do paciente ao tratamento proposto.¹³

No tratamento da DPOC a avaliação da qualidade de vida do paciente é um parâmetro indispensável.⁴ Um dos principais sintomas associado à piora clínica é o relato de dispneia, assim como a presença de exacerbações. Para monitorização da progressão da DPOC as ferramentas utilizadas são a escala de dispneia modificada do Medical Research Council (mMRC) e o questionário COPD Assessment Test (CAT), ambos auxiliam na quantificação dos sintomas da doença.^{2,8,14,15}

Este estudo tem como objetivo descrever a experiência de uso da farmacoterapia com anticolinérgicos de longa duração, em portadores de DPOC, disponíveis na rede pública de São Paulo em um grande centro de saúde, os custos diretos com a terapia e possíveis impactos econômicos.

Métodos

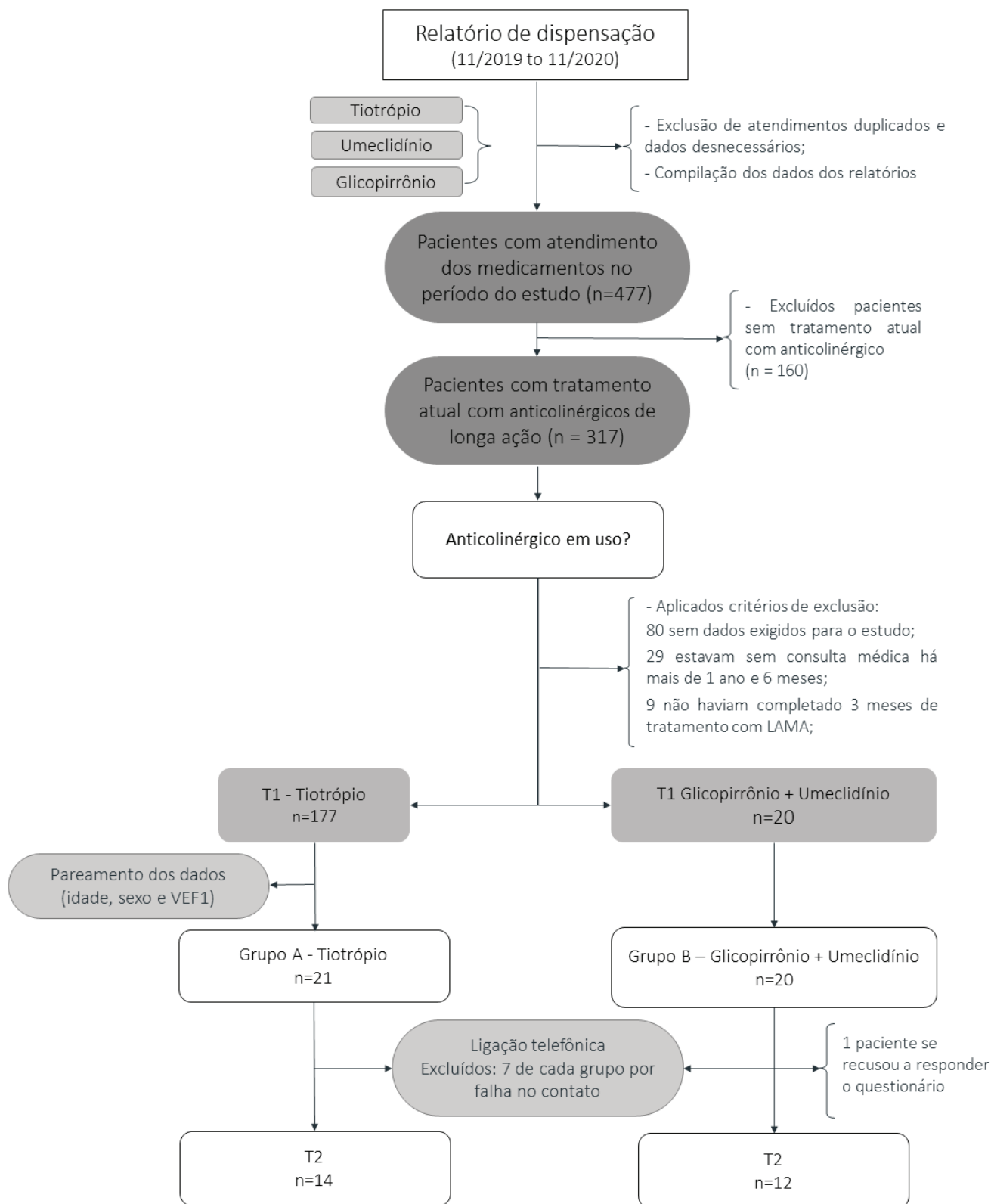
Estudo transversal com dados coletados de pacientes atendidos pelo ambulatório de pneumologia grupo de DPOC de um serviço ambulatorial vinculado a um complexo hospitalar que atende condições de saúde de alta complexidade em São Paulo/SP. Todos os dados clínicos foram coletados via software de projeção de banco de dados REDCap 11.2.5 - © 2021 Vanderbilt University. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa GNU PSPP® versão 1.4.1. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE no. 36998720.0.0000.0068).

A amostra foi composta por usuários do SUS que receberam os LAMAs inalatórios para tratamento da DPOC entre o período de novembro de 2019 a novembro de 2020 pela farmácia ambulatorial vinculada ao complexo hospitalar selecionado como local de estudo. Um relatório de dispensação dos anticolinérgicos de longa ação foi gerado para definir a população. Foram adotados como critérios de inclusão: diagnóstico de DPOC, acompanhamento clínico pelo grupo de DPOC, atendimento de anticolinérgicos pela farmácia durante o período de estudo e uso atual de LAMA (tiotropio, glicopirronio e umeclidínio) por pelo menos 3 meses. Foram excluídos os pacientes com ausência ou insuficiência de dados e os pacientes sem consulta médica há mais de um ano e meio do período final do estudo. O desenho do estudo está exemplificado na figura 1.

As informações iniciais dos pacientes foram coletadas de prontuário eletrônico referente às consultas médicas e chamamos de T1 (tempo 1). Os pacientes foram caracterizados pelo perfil sociodemográfico que incluía idade, sexo, comorbidades e história de tabagismo. Também foram extraídas as variáveis sobre a evolução clínica e qualidade de vida dos pacientes, sendo o valor de CAT, mMRC e VEF₁ (volume expiratório forçado em 1 minuto). Os dados de número de dispositivos inalatórios, polifarmácia (caracterizado pelo uso de 5 ou mais medicamentos) e linhas de tratamento (classes farmacológicas para tratar a condição pulmonar) foram descritos para caracterizar quanto à complexidade da farmacoterapia dos pacientes. Após a coleta dos dados clínicos, os pacientes foram classificados de acordo com a gravidade da doença usando os critérios GOLD.



Figura 1. Fluxo de seleção da amostra do estudo.



Para verificar se houve alguma mudança clínica após o início do tratamento com os novos anticolinérgicos de longa duração, pareamos o grupo tiotrópio em relação aos pacientes que estavam em uso de glicopirrônio ou umeclidínio. Foram preconizadas amostras equivalentes, média de idade aproximada, distribuição entre sexos e VEF₁ (litros) semelhantes. Este pareamento foi realizado para possibilitar uma análise comparativa dos dados em dois momentos distintos dos grupos do estudo, sendo antes da incorporação dos novos anticolinérgicos e após a sua padronização no serviço.

No segundo momento da coleta de dados, chamado T2 (tempo 2), foi realizado contato telefônico com os pacientes da amostra final, após pareamento. Foram aplicados os questionários sobre dispneia (mMRC), CAT, exacerbações e satisfação em relação ao dispositivo inalatório e tratamento da DPOC através de escala numérica verbal (ENV). Para essas informações, foi elaborado um formulário específico (anexo I) e solicitada autorização do paciente verbalmente. As ligações foram gravadas e os pacientes em que o contato telefônico não foi bem sucedido ou se recusaram a responder o questionário foram excluídos da amostra.

Para a análise dos custos diretos foi gerado um relatório de prescrições médicas para os três medicamentos. O relatório discrimina o grupo e especialidade médica em que a prescrição foi realizada, assim como data de prescrição, validade e posologia prescrita. Deste relatório foram contabilizadas quantas unidades de cada medicamento foram solicitadas por prescrição. Para analisar o estoque do serviço, foi gerada uma ficha de movimentação, com as entradas e saídas da central de abastecimento no período de 11/2019 a 11/2020.

Com base na demanda gerada pelas prescrições médicas e com o custo de cada medicamento, foi suposto o gasto total com os três medicamentos. Os valores dos medicamentos foram extraídos pela tabela CMED que regulamenta o preço máximo cobrado pelos fabricantes e/ou distribuidoras e possui atualização mensal. Foi utilizado para o cálculo do estudo o preço de fábrica (PF) 18%, que identifica os valores regulamentados para o estado de SP, a tabela foi consultada na atualização de novembro de 2021. Os valores apresentados foram convertidos em dólar para expressar os custos diretos dos tratamentos, foi utilizada taxa de 5,6118 reais para 1 dólar, dados extraídos do Banco Central com data de cotação em 29/11/2021. Para esta análise foi selecionado do relatório apenas o grupo de DPOC dentro da especialidade de pneumologia, sendo estes os pacientes que compõem nossa população do estudo. Desta previsão de consumo, foi proposta uma possível mudança na distribuição dos medicamentos, seguindo a recomendação da SES em parceria com a comissão de farmacologia da instituição. O projeto visava estruturar um atendimento onde 20% dos tratamentos seria com glicopirrônio, 20% com umeclidínio e 60% com tiotrópio. Esta recomendação leva em consideração que a grande parte da população em uso de LAMA inalatório já utilizava a terapia com tiotrópio e o objetivo do protocolo era uma incorporação gradual dos novos medicamentos padronizados. Com estes dados foi estimada uma possível economia gerada pelo ambulatório de DPOC com as prescrições dos anticolinérgicos.

A análise estatística descritiva foi expressa por meio de média e desvio padrão para as variáveis contínuas e para as categóricas foram usadas as frequências absolutas (n) e relativas (%). Os testes estatísticos empregados foram qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher para os dados categóricos e o teste t de Student para as variáveis contínuas. Para essa análise univariada adotou-se nível de confiança de <0,05.

Resultados

O estudo incluiu 197 pacientes, sendo 177 (89,9%) em uso de terapia anticolinérgica com tiotrópio e 20 (10,1%) em uso de glicopirrônio ou umeclidínio. Na tabela 1 podemos verificar os resultados encontrados em relação à população total e a caracterização dos grupos quanto ao perfil sociodemográfico dos pacientes. Os dados clínicos dos pacientes também estão representados na tabela 1, onde podemos encontrar os valores referentes à população total e aos grupos do estudo. Quando classificamos os pacientes em relação à gravidade, conforme recomendação GOLD, podemos afirmar que a população é predominantemente GOLD 3 e com perfil B, sendo representada por 45.2% (n = 89) e 66.5% (n = 131), respectivamente. Entre os grupos observamos o mesmo perfil, sendo que no grupo representado pelo tiotrópio tivemos 44.6% (n = 79) pacientes GOLD 3, 41.2% (n = 73) para GOLD 4, 13.6% (n = 24) classificados como GOLD 2 e apenas 0.6% (n = 1) como GOLD 1. Em relação ao grupo glicopirrônio + umeclidínio observamos distribuição parecida, com 50.0% para GOLD 3, 25.0% (n = 5) classificados como GOLD 4, 20.0% (n = 4) como GOLD 2 e apenas 5.0% (n = 1) como GOLD 1. Já para o perfil clínico do paciente, quando analisamos os questionários e exacerbações percebemos uma pequena diferença da distribuição. No grupo tiotrópio temos 66.7% (n = 118) pacientes com perfil B, 26.0% (n = 46) classificados como D, 5.6% (n = 10) com perfil A e apenas 1.7% (n = 3) como C. No grupo glicopirrônio e umeclidínio mantemos a predominância do perfil B com 65.0% (n = 13), porém em seguida vemos o perfil A à frente do perfil D e C, com 20.0% (n = 4), 10.0% (n = 2) e 5.0% (n = 1), respectivamente.

Na caracterização da farmacoterapia verificou-se que os pacientes predominantemente apresentam polifarmácia, 165 pacientes, ou seja, 83,8% usavam 5 ou mais medicamentos de uso contínuo. Ainda, 74,1% dos pacientes tinham em uso 3 ou mais tipos de dispositivos diferentes (n=146). Dentre os tipos predominantes, os modelos de nebulímetro e cápsula inalatória estavam entres os mais frequentes, 73,6% e 71,6% respectivamente (n=145 e 141), ficando atrás apenas do modelo respimat®, que apresentou 89,8% (n=177). Reafirmando o resultado anterior, tivemos 181 (91,9%) pacientes em uso de agonista β₂ adrenérgico de longa duração associado ao corticosteroide inalatório e 129 pacientes em uso de agonista β₂ adrenérgico de curta duração (65,5%). Apenas 13 pacientes utilizavam agonista β₂ adrenérgico de longa duração isolado e 2 pacientes usavam corticoide inalatório isolado (n=6,6% e 1,0%, respectivamente).

Após o pareamento, o grupo tiotrópio foi reduzido para um número aproximado ao grupo glicopirrônio e umeclidínio (n=21 e 20), a média de idade entre os grupos não apresentou diferenças significativas, sendo 67,8 anos para tiotrópio e 67,6 anos para glicopirrônio e umeclidínio (p=0,928). A distribuição pelo sexo foi semelhante entre os dois grupos com 10 pacientes do sexo feminino e 11 masculino no grupo tiotrópio, proporção semelhante encontrada para o grupo glicopirrônio e umeclidínio com 10 pacientes do sexo feminino e 10 masculino (p=0,563). O VEF₁ (litros), que indica a gravidade dos pacientes, também não apresentou diferença significativa entre os dois grupos após o pareamento, sendo a média para o grupo tiotrópio de 1,15 litros e 1,19 litros para glicopirrônio e umeclidínio (p=0,787). Os dados encontrados após entrevista com os pacientes no momento T2 estão descritos na tabela 2, nela observamos os dados clínicos dos pacientes nos dois momentos do estudo. Em ambos os grupos percebemos um aumento no valor do CAT e uma tendência à piora do mMRC. Quando observamos as exacerbações, percebemos que os pacientes passaram a exacerbar mais, porém o número de episódios não aumentou.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e clínica conforme uso dos medicamentos.

Informações	Total (n=197)	Tiotrópio (n=177)	Glicopirrônio + Umeclidíneo (n=20)	Valor p
Sociodemográficas				
Sexo masculino ¹ n (%)	107 (54,3)	97 (54,8)	10 (50,0)	0,814
Idade (anos) Média (DP)	68,1 (8,6)	68,2 (8,7)	67,6 (7,66)	0,780
Condições clínicas n (%)				
Tabagismo ¹	188 (95,5)	169 (95,5)	19 (95,0)	0,928
Hipertensão Arterial Sistêmica	112 (56,9)	103 (58,2)	9 (45,0)	0,341
Outras doenças pulmonares	77 (39,1)	71 (40,1)	6 (30,0)	0,472
Síndrome Coronariana Aguda	37 (18,8)	32 (18,1)	5 (13,5)	0,547
Insuficiência Cardíaca	26 (13,2)	25 (14,1)	1 (5,0)	0,483
Diabetes Mellitus	46 (23,4)	40 (22,6)	6 (30,0)	0,577
Dislipidemia	44 (22,3)	39 (22,0)	5 (25,0)	0,780
Refluxo gastresofágico	44 (22,3)	41 (23,2)	3 (15,0)	0,574
Obesidade	21 (10,7)	19 (10,7)	2 (10,0)	0,639
Ansiedade / depressão	16 (8,1)	15 (8,5)	1 (5,0)	0,499
Osteoporose	13 (6,6)	11 (6,2)	2 (10,0)	0,626
Câncer (exceto nódulos pulmonares)	12 (6,1)	12 (6,8)	-	0,615
Outras	79 (40,1)	71 (40,1)	8 (40,0)	0,596
FEV1 n (DP)				
VEF1 (litros) Média (DP)	0,97 (0,39)	0,94 (0,36)	1,19 (0,58)	0,007
VEF1 (predito%) Média (DP)	35,75 (13,25)	34,94 (12,49)	42,95 (17,45)	0,009
CAT				
CAT Média (DP)	19,88 (7,46)	20,44 (7,40)	14,95 (6,15)	0,002
CAT > ou = 10 ¹ n (%)	179 (90,0)	164 (92,7)	15 (75,0)	0,023
mMRC média (%)				
mMRC > ou = 2 ¹ n (%)	171 (86,8)	157 (88,7)	14 (70,0)	0,049
Exacerbações n (%)				
Sem exacerbações ¹ n (%)	110 (55,8)	96 (54,2)	14 (70,0)	0,180
3 ou mais exacerbações ¹ n (%)	23 (26,4)	22 (27,2)	1 (16,7)	0,853

¹Variável dicotômica para a qual foram apresentadas as informações de somente uma das categorias.

Tabela 2. Dados clínicos dos pacientes que participaram da entrevista em T2 demonstrados em conjunto com os valores obtidos em T1.

Informações	Tiotrópio (n=14)		Glicopirrônio + Umeclidíneo (n=12)	
	T1	T2	T1	T2
CAT				
CAT Média (DP)	15,29 (8,88)	21,14 (6,43)	16,08 (6,50)	18,50 (6,68)
CAT > ou = 10 ¹ n (%)	9 (64,3)	14 (100,0)	2 (16,6)	11 (91,7)
mMRC				
mMRC > ou = 2 ¹ n (%)	12 (85,7)	12 (85,7)	9 (75,0)	12 (100,0)
Exacerbações				
Sem Exacerbações ¹ n (%)	10 (28,6)	8 (42,9)	8 (33,3)	6 (50,0)
3 ou mais n° exacerbações ¹ n (%)	1 (25,0)	1 (16,7)	1 (25,0)	-

¹Variável dicotômica para a qual foram apresentadas as informações de somente uma das categorias.

Sobre a satisfação dos pacientes em relação ao dispositivo inalatório e tratamento da doença pulmonar como um todo, encontramos que para o grupo tiotrópio a avaliação média foi de 9 ($\pm 1,5$) para o dispositivo inalatório e para o tratamento geral foi de 9,4 ($\pm 0,79$). Já no grupo glicopirrônio + umeclidíneo tivemos média de 8,4 ($\pm 1,9$) para o dispositivo e de 8,9 ($\pm 1,6$) para o tratamento da doença pulmonar.

Na tabela 3 temos a capacidade de atendimento, que indica a quantidade de medicamentos que o hospital conseguiu atender com o estoque vigente no período do estudo. Encontramos uma capacidade de atendimento para glicopirrônio, tiotrópio e umeclidíneo de 48,1%, 83,91% e 168,36%, respectivamente. Podemos inferir então que não houve estoque suficiente para atendimento de glicopirrônio e tiotrópio, apenas para umeclidíneo, apenas umeclidíneo havia estoque para atender as demandas.

Em relação aos custos, a tabela 4 representa os gastos com cada medicamento considerando os preços referidos na tabela CMED. Foi presumido o gasto atual com base na demanda de cada medicamento, considerando somente as prescrições de pneumologia do grupo de DPOC, visto que umeclidíneo e glicopirrônio apenas são prescritos por este grupo de médicos. Realizando esta seleção pela especialidade prescritora conseguimos calcular que o ambulatório de DPOC da equipe de pneumologia é responsável por 26,76% das solicitações de tiotrópio. Com base no gasto total, foi estimado um consumo previsto de 20% para glicopirrônio, 60% para tiotrópio e 20% para umeclidíneo. Desta projeção conseguimos prever uma economia gerada, apenas pelo ambulatório de DPOC, de cerca de U\$ 13.915,77/ano considerando o período analisado.



Tabela 3. Capacidade total de atendimento do estoque ambulatorial em relação às solicitações de medicamentos por meio de prescrição médica.

Análise de consumo	Tiotrópio ¹	Glicopirrônio	Umeclidínio
Estoque ambulatorial n (%)	6.386 (93,9)	160 (2,3)	248 (3,6)
Solicitações dos pacientes n (%)	7.610,3 (94,1)	332,3 (4,1)	147,3 (3,1)
Capacidade de atendimento do serviço ² (%)	83,9	48,1	168,4

¹Excluída 1 receita que gerou posologia de 120mcg/dia para tiotrópio. ²capacidade de atendimento = número de unidades em estoque ambulatorial de cada medicamento/número de solicitações dos pacientes X 100%

Tabela 4. Projeção de custos em relação aos medicamentos analisados e solicitações do ambulatório de DPOC pela equipe de pneumologia.

Informações	Tiotrópio	Glicopirrônio	Umeclidínio	Total custos
Análise de custos				
Preço segundo tabela CMED ¹ de 10/11/2021 - PF18% ²	U\$ 53,22	U\$ 32,30	U\$ 24,97	
Solicitações dos pacientes n (%)	2068,70 (81,1)	332,3 (4,1)	147,3 (3,1)	
Custo ao serviço	U\$ 110.096,21	U\$ 10.700,06	U\$ 3.678,08	U\$ 124.474,35
Projeção de consumo considerando padronização das tecnologias na proporção de 20-60-20%, respectivamente				
Consumo previsto pela SES ³ n (%)	1.528,90 (60,0)	509,7 (20,0)	509,7 (20,0)	
Custos proporcionais	U\$ 81.368,06	U\$ 16.463,31	U\$ 12.727,21	U\$ 110.558,58
Economia anual prevista	U\$ 28.728,15	U\$ -5.763,25	U\$ -9.049,13	U\$ 13.915,77

¹CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. ²PF: Preço de fábrica. ³SES: Secretária Estadual de Saúde.

Discussão

O estudo caracterizou nossa população como pacientes mais graves, visto que a grande maioria dos pacientes foram classificados como GOLD 3 e 4. Devido a esse perfil de gravidade, é coerente a relação com o uso de uma farmacoterapia mais complexa, sendo frequente o uso de associações de 3 classes terapêuticas.^{14,16} Apesar de uma população mais grave, podemos perceber que são pacientes, em sua maioria, não exacerbadores. Podemos inferir a baixa ocorrência de exacerbações ao uso de várias terapias para controle. Em relação ao controle da doença observamos que a maioria dos nossos pacientes não possuem doença controlada e estão classificados como GOLD B ou D, apesar da grande utilização da terapia tripla.

Diversos estudos clínicos mostram o benefício da terapia anticolinérgica no tratamento da DPOC, o uso de tiotrópio foi associado a uma melhora na função pulmonar, qualidade de vida e redução de exacerbações, assim como quando analisados os benefícios de umeclidínio e glicopirrônio em monoterapia ou em associação aos LABAs.¹⁷⁻¹⁹ Considerando que já foi provada a não superioridade entre os tratamentos com diferentes LAMAS,¹¹ nosso estudo reflete os mesmos achados em vida real, não sendo possível mostrar uma eficiência clínica melhor ou pior entre os grupos estudados.

Sabemos que em um ambiente de vida real outros fatores podem influenciar a efetividade do tratamento, por exemplo o uso correto dos medicamentos inalatórios e a adesão ao tratamento. Os dispositivos inalatórios estão associados a uma dificuldade maior para o uso eficaz dos medicamentos. Em um estudo que avaliou os erros ao usar os dispositivos inalatórios, foi encontrada uma prevalência de erros gerais de 50 a 100%. Quando analisados os erros críticos, esse percentual variou de 14 a 92% independentemente do tipo do dispositivo, ou seja, a maioria dos pacientes possuem dificuldade em usar seus dispositivos inalatórios.^{20,21} Em pacientes com polifarmácia e em uso na sua maioria de 3 ou mais dispositivos, como em nosso estudo, podemos especular uma barreira para a eficácia das terapias inalatórias. Pacientes com DPOC moderada a grave que necessitam de terapias mais complexas com uso de diversos dispositivos podem estar com a adesão prejudicada, visto que cada inalador necessita de uma técnica de uso diferente e adequada, com impacto na eficácia do tratamento.^{10,13,22}

Nosso estudo inova ao descrever uma população em uso de diferentes agentes anticolinérgicos em pacientes atendidos exclusivamente pelo SUS. No estado de São Paulo, atualmente, está em vigência um protocolo de DPOC que disponibiliza gratuitamente outros agentes anticolinérgicos além do tiotrópio. Visto que o protocolo ainda é recente (2020), neste estudo não foi possível recrutar uma amostra significativa para realizar análises estatísticas comparando a evolução clínica dos pacientes em diferentes terapias anticolinérgicas, pois poucos pacientes estavam em uso de glicopirrônio ou umeclidínio em nosso serviço. É válido ressaltar outras limitações intrínsecas do estudo, como o fato da coleta de dados retrospectiva observacional, ocasionando a uma grande quantidade de exclusões de pacientes por ausência de dados importantes para o estudo. Também contamos com um desabastecimento dos medicamentos estudados por um determinado período do estudo, o que contribuiu para restrição na dispensação do grupo de novos anticolinérgicos. Igualmente, devido à pandemia vigente iniciada em 2020, o acesso ao hospital foi restrito e muitos pacientes evitaram vir às consultas.

Ainda que o estudo tenha as limitações citadas para análises mais robustas, a comparação de pacientes em uso de glicopirrônio e umeclidínio mostra VEF1, CAT e mMRC melhores que os pacientes em uso de tiotrópio. Podemos afirmar que a grande diferença entre os anticolinérgicos estudados neste trabalho é a forma em que os fármacos são disponibilizados pelos dispositivos, visto que tiotrópio usa a liberação por SMI e glicopirrônio/umeclidínio pelo sistema DPI.^{10,12} Associada à eficácia dos tratamentos, a escolha do dispositivo inalatório ideal deve ser individualizada. É importante considerar a avaliação do pico de fluxo pulmonar (inspiratório e expiratório) do indivíduo no seguimento clínico, visto que alguns modelos de dispositivo exigem um fluxo inspiratório adequado para vencer a resistência do aparelho e permitir que o fármaco alcance o seu local de ação. Já existem recomendações sobre o uso de dispositivos em pó seco para pacientes com melhores parâmetros clínicos e funcionais.²³ Nessa direção, os resultados no nosso estudo sinalizam uma oportunidade de critérios para indicar o tipo de terapia (fármaco e dispositivo) ao paciente de acordo com sua avaliação clínica.

A estruturação de uma metodologia de escolha para o tratamento adequado aos pacientes com DPOC deve ser uma prioridade em serviço de saúde, pois essa é uma condição sensível à atenção primária. Em nosso serviço, a especialidade de pneumologia é responsável apenas por 26% das prescrições de tiotrópio para DPOC, o que mostra que muitos outros pacientes poderiam se beneficiar dos novos tratamentos incorporados, podendo aumentar a economia simulada em nosso estudo.

Conclusão

Em conclusão, pacientes com DPOC grave tendem a usar mais dispositivos inalatórios. A disponibilização de alternativas farmacoterapêuticas pela rede pública pode contribuir para a individualização dos tratamentos anticolinérgicos e possibilitar uma avaliação mais adequada da terapêutica de acordo com o perfil clínico do paciente, atrelada a possíveis estratégias econômicas relacionadas ao tratamento individualizado. Com a incorporação dos novos fármacos na rede de saúde pública do estado de São Paulo, foi possível a migração entre as terapias anticolinérgicas, de acordo com critérios clínicos, podendo estimular uma economia para o serviço. Diminuir a quantidade de dispositivos inalatórios por paciente e melhorar a adesão são norteadores para otimização desse tratamento. O arsenal terapêutico, quando usado para racionalização da terapia e benefícios ao paciente, é determinante para uma assistência integral à saúde.

Fundo de financiamento

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

Borges, IV concepção e desenho ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; aprovação da versão final. Rocha, PA revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; e aprovação da versão final. Palermo, KR análise e interpretação dos dados; e aprovação da versão final. Pinto, VB revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; e aprovação da versão final. Sforsin, AP revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; e aprovação da versão final. Stelmach, R concepção e desenho do trabalho, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; e aprovação da versão final.

Agradecimentos

Agradeço à Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por possibilitar a realização deste trabalho assim como à equipe de Pneumologia do Instituto do Coração (INCOR-HCFMUSP) pelo apoio e por compartilhar os conhecimentos que agregaram ao desenvolvimento deste estudo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) – Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e estadiamento. J Bras Pneumol. 2004; 30 (5):S1-5. Available in: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_124_40_DPOC_COMPLETO_FINALImpresso.pdf. Accessed in: May 27, 2020.
2. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. The Lancet. 2005; 366(9500):1875–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Portaria SAS/MS no 609, June 6, 2013, amended on June 14, 2013. Available in: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>. Accessed on: May 27, 2020.
4. Câmara, KJC. *et al.* Caracterização da qualidade de vida de indivíduos com DPOC e sua associação com variáveis sociodemográficas e clínicas. 2019. Artigo (Graduação em Fisioterapia)- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019. Available in: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/48690>. Accessed on: May 27, 2020
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; Available in: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. Accessed on: May 27, 2020.
6. Bagatin E, Jardim JRB, Stirbulov R. Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional. J Bras Pneumol. 2006; 32(2):S35–40. DOI: 10.1590/S1806-37132006000800007.
7. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Resolução no 278 de 26 de julho de 2007. Diário Oficial do Estado. 2007 Jul 27; Seção I. p. 27-9. 2007 p. 3.
8. Carvalho-Pinto RM, Silva IT, Navacchia LYK, *et al.* Exploratory analysis of requests for authorization to dispense high-cost medication to COPD patients: the São Paulo “protocol”. J Bras Pneumol. 2019; 45(6):e20180355. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180355.
9. Bispo, NS. Nery, TCS. Stelmach, R. Diferença de taxa mortalidade por dpoc em estados do brasil com e sem protocolos específicos de dispensação de medicamentos, segundo faixa etária, no período 2014 a 2017: análise exploratóriapreliminar de banco de dados públicos pelos cid- j44.0 e j44.1. J Bras Pneumol. 2019; 45(2):R1-R224. Available in: https://issuu.com/jornalbrasileirodepneumologia/docs/completo_v45n6_pt. Accessed in: May 27, 2020.
10. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, *et al.* Optimizing drug delivery in COPD: The role of inhaler devices. Respir Med. 2017; 124:6–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.006.
11. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, *et al.* Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 10:2495–517. DOI: 10.2147/COPD.S92412.



12. São Paulo. Resolução SS n°35, de 18 de abril de 2019. Aprova o Protocolo para Tratamento dos portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC, atendidos pelo Sistema Único de Saúde – SUS, do Estado de São Paulo e da providências correlatas. *Diário Oficial, São Paulo, SP, v.129, n. 75, April, 19 2019. Sessão I, p 32.*
13. Lai C-C, Chen C-H, Lin CYH, *et al.* The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019. 14:1539–48. DOI: 10.2147/COPD.S200846.
14. Riley CM, Sciruba FC. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA.* 2019; 321(8):786. DOI: 10.1001/jama.2019.0131.
15. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, *et al.* Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(12):1008–18. DOI: 10.1590/S1806-37132008001200005.
16. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drazen JM, organizador. *N Engl J Med.* 2019; 381(13):1257–66. DOI: 10.1056/NEJMra1900500.
17. Tashkin DP, Celli B, Senn S, *et al.* A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(15):1543–54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
18. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, *et al.* Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: A pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54(11):1214–20. DOI: 10.1002/jcph.340.
19. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, *et al.* Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013; 42(6):1484–94. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
20. Gregoriano C, Dieterle T, Breitenstein A-L, *et al.* Use and inhalation technique of inhaled medication in patients with asthma and COPD: data from a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2018; 19(1):237. DOI: 10.1186/s12931-018-0936-3.
21. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, *et al.* Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *Npj Prim Care Respir Med.* 2017; 27(1):22. DOI:10.1038/s41533-017-0016-z.
22. López-Campos JL, Quintana Gallego E, Carrasco Hernández L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; (14):1503–15. DOI: 10.2147/COPD.S170848.
23. Haidl P, Heindl S, Siemon K, *et al.* Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med.* 2016; 118:65–75. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.013.