

**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
EM SAÚDE**

INSTITUTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE(IATS)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL(UFRGS)

Parecer Técnico Científico sobre:

**O USO DA BUDESONIDA E ASSOCIAÇÃO COM EPISÓDIOS DE
PNEUMONIA**

**RIO DE JANEIRO
MARÇO DE 2015**

**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
EM SAÚDE**

INSTITUTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE(IATS)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL(UFRGS)

**O USO DA BUDESONIDA E A ASSOCIAÇÃO COM EPISÓDIOS DE
PNEUMONIA**

Trabalho submetido ao Curso de Avaliação em Tecnologias de Saúde
– Especialização a distância da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul para a obtenção do Grau de Especialista em Avaliação de
Tecnologias em Saúde.

Orientador: Dr.º Denizar Vianna Araujo

**RIO DE JANEIRO
MARÇO DE 2015**

Autor:

Charlles Zapp de Souza, farmacêutico do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Área Programática 3.1 do Município do Rio de Janeiro

Orientador:

Drº Denizar Vianna Araujo

Declaração de potenciais conflitos de interesse

1 - Nos últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada* aceitou o que se segue de alguma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade?

a) Reembolso por comparecimento a simpósio? Sim () Não (x)

b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra? Sim () Não (x)

c) Honorários para organizar atividade de ensino? Sim () Não (x)

d) Financiamento para realização de pesquisa? Sim () Não (x)

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe? Sim () Não (x)

f) Honorários para consultoria? Sim () Não (x)

2 - Durante os últimos cinco anos, você ou pessoa diretamente relacionada prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

3 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui apólices ou ações de uma instituição que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

4 - Você ou pessoa diretamente relacionada atuou como perito judicial sobre algum assunto de sua atividade? Sim () Não (x)

5 - Você ou pessoa diretamente relacionada tem algum outro interesse financeiro conflitante com a sua atividade? Sim () Não (x)

6 - Você ou pessoa diretamente relacionada poderiam ser beneficiados pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

7 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui um relacionamento íntimo ou uma forte antipatia por uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

8 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

9 - Você ou pessoa diretamente relacionada possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento dos tomadores de decisão na aplicabilidade dos resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

10 - Você ou pessoa diretamente relacionada participa de partido político, organização não-governamental ou outro grupo de interesse que possa influenciar os resultados da sua atividade? Sim () Não (x)

Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor declarar o interesse conflitante:

Nome: _____

Data: 15 /03 /2015

**Charlles Zapp de Souza,
Denizar Vianna Araujo**

Assinatura.

* Pessoa com a qual tenha laços familiares ou outra relação próxima.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Budesonida

Indicação: Indicado no tratamento regular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, com sintomas frequentes e histórias de exacerbações.

Caracterização da Tecnologia: A Budesonida é um glicocorticóide com um elevado efeito anti-inflamatório local. Glicocorticóides como a budesonida têm uma ampla gama de atividades inibidoras contra muitos tipos de células, incluindo linfócitos, eosinófilos, mastócitos, neutrófilos e macrófagos. A Budesonida também é ativa contra mediadores envolvidos na inflamação alérgica e não alérgica tais como citocinas, histamina, e leucotrienes. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e está indicado no tratamento regular de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, com sintomas frequentes e história de exacerbações através da inalação duas vezes ao dia de 400 mcg. Dose máxima diária de 4 inalações.

Pergunta: Para os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) na forma moderada a grave o uso da budesonida associada ao formoterol ou em sua forma isolada apresenta maior risco de levar a quadros de pneumonia quando comparada a apresentação de formoterol em sua apresentação isolada ou ao placebo?

Busca e análise de evidências científicas: Realizou-se uma busca em bases de dados de literatura científica de estudos publicados sem restrição de linguagem e data através dos portais: Biblioteca Virtual da Saúde(BVS), PubMed, Biblioteca The Cochrane Database of Systematic Reviews e no Centre for Reviews and Dissemination(CRD) pois estes endereços abrigam um enorme banco de dados estando neles inclusos publicações da Bireme, Medline, Lilacs, Scielo, além das revisões sistemáticas da biblioteca Cochrane. Assim o critério de inclusão foi buscar por estudos do tipo revisões sistemáticas (com ou sem metanálises).

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram analisadas quatro revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados (Singh et al. 2009; Drummond et al. 2008, Kew et al. 2014 e Nannini et al. 2009). Os resultados das revisões mostram que no geral existe uma relação muito discreta entre o uso da budesonida e a associação com episódios de pneumonia e pneumonia grave quando comparado aos controles (placebo ou com β -agonistas de longa ação); também não se relacionou à mortalidade por causas gerais ou pela pneumonia. As análises de subgrupo também indicaram um aparecimento ligeiramente maior de pneumonia naqueles pacientes que receberam dose mais elevadas da budesonida inalada.

Recomendações: Com base nas evidências disponíveis e referenciando a pergunta que motivou este PTC existe uma recomendação fraca contra o uso da budesonida.

EXECUTIVE SUMMARY

Technology: Budesonide

Indication: For use in the regular treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) moderate to severe, with frequent symptoms and histories of exacerbations.

Characterization of Technology: Budesonide is a glucocorticoid with a high place anti-inflammatory effect. Glucocorticosteroids such as budesonide have a wide range of inhibitory activities against many kinds of cells, including lymphocytes, eosinophils, mast cells, neutrophils and macrophages. Budesonide is also active drug against the mediators involved in allergic and non-allergic inflammation such as cytokines, histamine, and leukotrienes. The medicine is registered with the National Health Surveillance Agency (ANVISA) and is indicated for the regular treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) moderate to severe, with frequent symptoms and a history of exacerbations by inhalation twice daily 400 mcg . Maximum daily dose of 4 inhalations.

Question: For patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in moderate to serious use of budesonide to formoterol associated or isolated form has a higher risk of getting pneumonia frames when compared to formoterol presentation in their isolated or placebo?

Search and analysis of scientific evidence: We performed a search in scientific literature databases of published studies without language and date restriction through the portals: Blioteca Virtual Health (VHL), PubMed, The Cochrane Library Database of Systematic Reviews and at the Centre for reviews and Dissemination (CRD) as these addresses are home to a huge database being on them included publications Bireme, Medline, Lilacs, Scielo, in addition to systematic reviews of the Cochrane Library. Thus the inclusion criteria were studies of the type check for systematic reviews (with or without meta-analyzes) and pragmatic clinical trials.

Summary of the results of the selected studies: A total of four systematic reviews of randomized controlled trials (Singh et al 2009; Drummond et al 2008 Kew et al 2014 and Nannini et al 2009). The results of the review show that overall there is a very discreet relationship between the use of budesonide and the association with episodes of pneumonia and severe pneumonia compared with control (placebo or

long-acting β -agonists); also was not related to mortality for general causes or pneumonia. Subgroup analyzes also indicated a slightly higher incidence of pneumonia in patients receiving high dose inhaled budesonide.

Recommendations: Based on the available evidence and referencing the question that motivated this PTC there is a weak recommendation against the use of budesonide.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Relação de medicamentos usados para DPOC e Asma no Município do Rio de Janeiro	7
Tabela 2: Formato da Pergunta PICO.....	8
Tabela 3: Principais indicadores para diagnóstico da DPOC, segundo a GOLD*	10
Tabela 4: Classificação da DPOC conforme gravidade, segundo a GOLD.....	11
Tabela 5: Estágios de DPOC entre a população segundo estudo Platino.....	12
Tabela 6: Medicamentos de referência comercializados no Brasil - Formoterol.....	14
Tabela 7: Medicamentos similares comercializados no Brasil - Formoterol	15
Tabela 8: Tabela de preços - Formoterol.....	15
Tabela 9: Medicamentos de referência comercializados no Brasil - Formoterol Fumarato Diidratado + Budesonida	16
Tabela 10: Tabela de preços - Formoterol Fumarato Diidratado + Budesonida	16
Tabela 11: Medicamento de referência comercializado no Brasil - Budesonida.....	17
Tabela 12: Tabela de preços - Budesonida.....	17

SUMÁRIO

1	CONTEXTO.....	7
2	PERGUNTA.....	8
3	INTRODUÇÃO:.....	9
3.1	Aspectos clínicos e definição de DPOC.....	9
3.1.1	<i>Fatores de Risco para DPOC:</i>	9
3.1.2	<i>Diagnósticos para DPOC</i>	9
3.1.3	<i>Exames</i>	10
3.2	Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	11
3.3	Descrição das tecnologias a serem avaliadas:.....	12
3.3.1	<i>Budesonida:</i>	12
3.3.2	<i>Associação entre Budesonida e Formoterol:</i>	13
3.4	Descrição da tecnologia alternativa.....	13
4	OBJETIVOS.....	18
5	MÉTODOS.....	18
5.1	Bases de dados e estratégia de busca.....	18
5.2	Crterios de seleção e exclusão de artigos.....	18
5.3	Avaliação da qualidade da evidência.....	18
6	RESULTADOS.....	20
7	RECOMENDAÇÕES.....	26
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
9	ANEXOS.....	34
	ANEXO 1. Apresentação da estratégia de busca.....	34
	ANEXO 2.A Fluxograma da seleção dos estudos.....	36
	ANEXO 2.B Artigos com texto completo excluídos, com justificativas.....	37
	ANEXO 3. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas e metanálise.....	39
	ANEXO 4. Classificação do nível de evidência científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicin.....	40
	ANEXO 5. Resultados das revisões sistemáticas.....	41

1 CONTEXTO

O presente Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado no intuito de analisar a segurança quanto ao uso do medicamento budesonida (sobretudo com relação a eventos relacionados à pneumonia) em sua apresentação inalatória para utilização em casos de DPOC comparando-o a outro medicamento também usado para esta enfermidade, o formoterol ou ao placebo.

Tal análise se faz pertinente, pois a gerência de Pneumologia do município do Rio de Janeiro vem se mostrando preocupada quanto a uma possível associação entre o uso da budesonida com episódios de pneumonia o que acabaria acarretando em maior sobrecarga nos serviços de saúde disponibilizados pelo município.

A budesonida já é padronizada na REMUME-Rio (Relação municipal de medicamentos essenciais do Rio) enquanto que o Formoterol não faz parte desta relação; sendo assim estabelecer um perfil de segurança de um medicamento já padronizado em relação a outro que não é se torna relevante, pois consolida uma incorporação já realizada e evita novas solicitações de incorporações de medicamentos em uma lista já extensa.

O município do Rio já conta com cerca de 12 (doze) medicamentos destinados ao manejo de DPOC e Asma são eles:

Tabela 1: Relação de medicamentos usados para DPOC e Asma no Município do Rio de Janeiro

BECLOMETASONA, DIPROPIANATO. 50MCG/DOSE. AEROSSOL BUCAL. MINIMO 200 DOSES
BECLOMETASONA, DIPROPIONATO 250MCG/JATO AEROSOL FRASCO DOSADOR 200 DOSES+ESPAÇADOR. SEM CFC.
BECLOMETASONA, DIPROPIONATO COM 50 MCG EM SPRAY NASAL. MÍNIMO 200 DOSES. SEM CFC.
BROMETO DE IPRATROPIO 0,02MG/DOSE AEROSSOL, FRASCO DE 15 ML
BROMETO DE IPRATROPIO 0,25MG/ML (0,25%) SOLUCAO PARA NEBULIZACAO FRASCO CONTRA-GOTAS 20ML.
BUDESONIDA 50MCG AEROSOL BUCAL FRASCO 100 DOSES.
BUDESONIDA 50MCG SUSPENSAO AQUOSA NASAL FRASCO NEBULIZADOR 200DOSES
FENOTEROL, BROMIDRATO DE 5MG/ML (0,5%) SOLUCAO PARA NEBULIZACAO FRASCO CONTRA-GOTAS 20ML
FUMARATO DE FORMOTEROL 6MCG + BUDESONIDA 200MCG/DOSE CAPSULA PO INALATORIO COM INALADOR MONODOSE OU FRASCO MULTIDOSE MINIMO 60DOSES
FUMARATO DE FORMOTEROL 12MCG + BUDESONIDA 400 MCG/DOSE CAPSULA PO INALATORIO COM INALADOR MONODOSE OU FRASCO MULTIDOSE MINIMO 60DOSES
SALBUTAMOL 100MG DOSE AEROSOL FRASCO 200 DOSES. SEM CFC
SALBUTAMOL, SULFATO 2MG COMPRIMIDO
TEOFILINA 200MG CAPSULA LIBERACAO PROLONGADA .

Fonte: REMUME-RIO 2013¹

2 PERGUNTA

Para os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) na forma moderada a grave o uso da budesonida associada ao formoterol ou em sua forma isolada (budesonida) apresenta maior risco de levar a quadros de pneumonia quando comparada a apresentação de formoterol em sua apresentação isolada ou ao placebo?

A especificação da pergunta orientadora desse PTC baseou-se na proposta de utilização do formato PICO², conforme descrito a seguir.

Tabela 2: Formato da Pergunta PICO

População	Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica na forma moderada a grave
Intervenção	Combinação de formoterol + budesonida ou Budesonida isolada
Comparação	Formoterol ou placebo
Desfechos Observados	Pneumonia
Tipos de Estudos	Revisão sistemática e Meta-análises

3 INTRODUÇÃO:

3.1 Aspectos clínicos e definição de DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível^{3,4}. 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 conseqüências sistêmicas significativas.⁵

O processo inflamatório crônico pode produzir alterações dos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar). A predominância destas alterações é variável em cada indivíduo, tendo relação com os sintomas apresentados.⁵

Esta limitação do fluxo de ar resulta em uma hiperinflação que provoca progressiva dispnéia e limitação ao exercício. Isto resulta numa diminuição de atividade física causando piora do quadro respiratório.⁶

3.1.1 Fatores de Risco para DPOC:

- Tabagismo: responsável por 80 a 90% das causas determináveis da DPOC
- Poluição domiciliar (fumaça de lenha, querosene).
- Exposição ocupacional a poeiras e produtos químicos ocupacionais.
- Infecções respiratórias recorrentes na infância.
- Suscetibilidade individual.
- Desnutrição na infância.
- Deficiências genéticas (responsáveis por menos de 1% dos casos), como de alfa1 antitripsina.⁷

A doença pulmonar obstrutiva crônica é um conhecido fator de risco para a ocorrência de pneumonia^{8,9} e de hospitalização por pneumonia.¹⁰ Os pacientes com DPOC e pneumonia também têm um maior risco de mortalidade.¹¹

3.1.2 Diagnósticos para DPOC

O diagnóstico da DPOC é clínico e deveria ser considerado para todas as pessoas expostas ao tabagismo ou poluição ocupacional que apresentam dispneia, tosse crônica e expectoração.

Os critérios clínicos são suficientes para estabelecer o diagnóstico da DPOC, porém, se possível, recomenda-se a confirmação espirométrica.

Tabela 3: Principais indicadores para diagnóstico da DPOC, segundo a GOLD*

Dispneia	Progressiva (piora ao longo do tempo) Geralmente piora com exercícios Persistente (presente todos os dias) Descrita pelos pacientes como “esforço aumentado para respirar”, “fraqueza”
Tosse crônica	Pode ser intermitente e pode ser não produtiva
Expectoração crônica	Qualquer padrão
História de exposição crônica a fatores de risco	Tabagismo Poeiras ocupacionais Fumaça intradomiciliar (fogão a lenha, carvão, combustível)

*GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease¹²

3.1.3 Exames

Alguns exames complementares ajudam no diagnóstico da DPOC.⁷

Espirometria: para fins práticos, normalmente os pacientes apresentam relação VEF1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada) abaixo de 0,70, o que caracteriza obstrução. A diminuição do VEF1 reflete a intensidade da obstrução. A ausência de resposta ao broncodilatador inalatório (400µg de salbutamol), 15 minutos após a espirometria simples, contribui para o diagnóstico diferencial de asma em favor da DPOC.

Raio X de tórax: contribui pouco para o diagnóstico. Pode ser importante para o diagnóstico diferencial de outras pneumopatias como as infecciosas e bronquiectasia.

Bacterioscopia e cultura de escarro: indicada para casos em que haja falha no tratamento das exacerbações ou em pacientes hospitalizados. Pode ser útil para o diagnóstico diferencial de tuberculose ou outras infecções.

Tabela 4: Classificação da DPOC conforme gravidade, segundo a GOLD

Estádio 1	DPOC leve	VEF1/CVF < 0,70 e VEF1 ≥ 80% do previsto
Estádio 2	DPOC moderada	VEF1/CVF < 0,70 e 50% ≤ VEF1 < 80% do previsto
Estádio 3	DPOC grave	VEF1/CVF < 0,70 e 30% ≤ VEF1 < 50% do previsto
Estádio 4	DPOC muito grave	VEF1/CVF < 0,70 e VEF1 < 30% do previsto

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

VEF1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada)

3.2 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Estimativas sobre a prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) têm sido baseadas primariamente nas estatísticas de mortalidade, o que configura um subdiagnóstico. Ainda assim, essas estimativas mostram que a morbimortalidade por DPOC está se elevando em muitas regiões. A DPOC afeta 210 milhões de pessoas no mundo; é a quarta causa de mortalidade (depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular) e representa 4,8% dos óbitos em todo o mundo.⁷

As estimativas mostram que a DPOC se tornará em 2030 a terceira causa principal de morte no mundo.¹³

No Brasil, segundo o Estudo PLATINO (Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar) que avaliou os indivíduos com 40 ou mais anos de idade residentes na área metropolitana da Grande São Paulo através de um estudo transversal de base populacional, criado para se avaliar a prevalência da DPOC e analisar o impacto desta doença nesta amostra, estimou a prevalência total da DPOC em 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% nas mulheres e que a prevalência aumenta com a idade. Vinte e cinco por cento dos fumantes eram portadores de DPOC. Desse modo, estima-se que existam 7,5 milhões de pessoas com DPOC no Brasil.¹⁴

A distribuição dos pacientes de acordo com este estudo e com relação ao estágio de gravidade da DPOC segundo a classificação GOLD mostrou os seguintes resultados de prevalência:

Tabela 5: Estágios de DPOC entre a população segundo estudo Platino

ESTÁDIO	PREVALÊNCIA
I	10,1%
II	4,6%
III	0,9%
IV	0,2%

A distribuição de DPOC pela faixa etária foi: 40-49 anos, 8,4%; 50-59 anos, 16,2%; >60 anos, 25,7%. A distribuição de acometimento de DPOC foi diminuindo com o aumento do número de anos de frequência à escola: 0-2 anos, 22,1%; 3-4 anos, 16,3%; 5-8 anos, 14,4%; > de 9 anos, 10,4%. Um dado interessante é que 12,5% dos pacientes diagnosticados como DPOC nunca haviam fumado. No entanto, 16,2% dos pacientes com DPOC já haviam sido expostos à fumaça de lenha e 22,1% ao carvão, como combustível para aquecimento ou cozinhar. Embora não significantes, as razões de prevalência ajustada para exposição à pós em local de trabalho foi de 1,36 e para carvão de 1,40.¹⁴

Segundo o DATASUS, em 2012(últimos dados disponíveis), a DPOC foi a quarta maior causa de mortalidade no Brasil (38.384 óbitos) e foi a quinta maior causa de internações em 2014 no Sistema Único de Saúde, com 118.802 hospitalizações e gasto em torno de R\$ 98.996.724 reais.¹⁵

3.3 Descrição das tecnologias a serem avaliadas:

3.3.1 Budesonida:

A budesonida é um glicocorticosteróide com um elevado efeito anti-inflamatório local que possui registro na ANVISA para tratamento profilático de moléstias do aparelho respiratório que tenham atividade inflamatória como base fisiopatológica, tais como a asma brônquica e DPOC produzindo alívio dos sintomas e prevenção da deterioração da função pulmonar.¹⁶

As ações dos glicocorticosteróides no corpo humano são mediadas pelo receptor glucocorticóide. Este receptor é encontrado no citoplasma da maioria dos tipos células.¹⁷ Corticosteróides como a budesonida têm uma ampla gama de atividades inibidoras contra muitos tipos de células, incluindo linfócitos, eosinófilos, mastócitos, neutrófilos e macrófagos. Ele também é ativo contra mediadores envolvidos na inflamação alérgica e não alérgica tais como citocinas, histamina, e leucotrienos.¹⁸ In vitro a evidência sugere que budesonida pode alterar fenotipicamente macrófagos alveolares e reduzir a liberação da histamina dos basófilos.

A budesonida tem alta potência tópica e sistêmica e uma baixa biodisponibilidade sistêmica. A afinidade relativa da budesonida para o receptor

corticóide é superior em comparação com esteroides inalatórios anteriormente desenvolvidos.¹⁸

Em geral, o perfil farmacocinético da budesonida inalada permite uma longa duração dos efeitos terapêuticos locais nos pulmões com a exposição sistêmica mínima.

3.3.2 Associação entre Budesonida e Formoterol:

Tal associação possui registro na ANVISA com a indicação no tratamento e profilaxia de broncoconstricção ou broncoespasmo, tratamento e terapia de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite crônica e enfisema pulmonar) tratamento e profilaxia da asma brônquica.¹⁶

Em estudo realizado por Reynolds, N. et al¹⁹, com budesonida/formoterol, observou-se que a combinação foi significativamente mais efetiva que o placebo ou formoterol na redução do número de exacerbações da DPOC e das exacerbações que necessitavam de uso de corticosteróides via oral. Após 12 meses de tratamento, os pacientes que receberam budesonida/formoterol relataram uma significativa redução dos sintomas, do acordar durante o sono, da respiração encurtada quando comparado ao placebo, ou mesmo quando comparado ao formoterol ou à budesonida isolada.¹⁹

Em outro estudo de 12 meses de duração, randomizado, duplo cego, placebo controlado, e em grupos paralelos com 812 pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e valores de FEV1 de 36% do valor preditivo normal, estes pacientes receberam duas inalações duas vezes ao dia de budesonida/formoterol ou placebo. Foram avaliados de acordo com a severidade das exacerbações, o FEV1, o pico de fluxo expiratório, os sintomas de DPOC e pelo questionário de qualidade de vida, além da necessidade de uso de β_2 de resgate. A combinação de budesonida/formoterol reduziu o número de exacerbações /pacientes/ano em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol isolado. O FEV1 aumentou em 15% quando comparado ao placebo e 9% quando comparado ao formoterol isolado, em relação a melhora do pico de fluxo expiratório, observou-se resultados melhores da combinação em detrimento às drogas isoladas e ao placebo, sendo que esta melhora se manteve durante os 12 meses do estudo para o grupo da combinação de budesonida/formoterol.²⁰

3.4 Descrição da tecnologia alternativa

-Formoterol:

O formoterol é um broncodilatador que pertence a classe dos agonistas β_2 -adrenérgicos seletivo de ação prolongada e que atualmente possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovado para a terapia de manutenção com duas doses diárias de 12 mcg para DPOC, tendo o seu uso alternativo para esta enfermidade¹⁶. A farmacologia dos efeitos dos agonistas β_2 , incluindo o formoterol, são atribuídos em parte à sua capacidade para ativar a adenilciclase, o que estimula a produção AMPc(adenosina monofosfato cíclico) nas células no músculo liso dos brônquios²¹. O aumento do AMPc causa relaxamento do músculo liso brônquico e resulta em broncodilatação. A resposta broncodilatadora para um dado β_2 -agonista é determinada pela quantidade da droga na vizinhança dos receptores β_2 -adrenérgicos, cujo grau depende da lipofilicidade e estrutura química da droga.²² A eficácia intrínseca de um β_2 -agonista tem também um papel importante para determinar a resposta clínica a estes agentes.²³

Formoterol, ao contrário de outros broncodilatadores, tem propriedades físico-químicas que fornecem um rápido início e longa duração de ação (O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única). A lipofilicidade do formoterol, assim como o salmeterol permite uma penetração e armazenamento nas membranas das células do músculo liso, resultando em uma longa duração da ação broncodilatadora.

O formoterol também tem propriedades hidrófilas como albuterol, o que lhe permite acessar e ativar o receptor β_2 rapidamente e exercer um rápido início de ação²⁴. Além disso, em contraste com outros β_2 -agonistas existentes, o formoterol tem uma elevada eficácia intrínseca no receptor β_2 .

O formoterol tem ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 60% em estudos in vitro e é metabolizada principalmente através da glucuronidação direta²⁵. Alguns indivíduos tiveram aumento adicional dos níveis plasmáticos entre 3 horas e 6 horas após a dose, possivelmente devido recirculação entero-hepática da droga. O tempo de meia vida média foi de 10 horas.

Os laboratórios fabricantes que possuem registro na ANVISA dos respectivos medicamentos envolvidos neste PTC são:

Tabela 6: Medicamentos de referência comercializados no Brasil - Formoterol

Nome	Laboratório	Concentr.	Form. Farmac.	Registro na Anvisa	Vencimento do Registro
Foradil	Novartis	12 mcg	Cap Dura Inal	100680026	V:08/2015

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> (Consulta de Produtos)¹⁶

Tabela 7: Medicamentos similares comercializados no Brasil - Formoterol

Nome	Laboratório	Concentr.	Form. Farmac.	Registro na Anvisa	Vencimento do Registro
Fluir	Mantecorp	12 mcg	Cap Dura Inal Oral	172870497	V:05/2019
Formocaps	Biossintética	12 mcg	Cap Dura Inal Oral	112130311	V:04/2018

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> (Consulta de Produtos)¹⁶

Tabela 8: Tabela de preços - Formoterol

Medicamento - Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo
FORADIL (NOVARTIS) 12 MCG CAP PO INAL CT BL AL/AL X 30 + INALADOR ** CAP	R\$ 28.94
FORADIL (NOVARTIS) 12 MCG CAP PO INAL CT BL AL/AL X 30 ** CAP	R\$ 24.4
FORADIL (NOVARTIS) 12 MCG CAP PO INAL CT BL AL/AL X 60 ** CAP	R\$ 48.8
FORADIL (NOVARTIS) 12 MCG CAP PO INAL CT BL AL/AL X 60 + INALADOR ** CAP	R\$ 54.07
FLUIR (MANTECORP) 12 MCG CAP PO INAL CT BL AL/AL X 20 ** CAP	R\$ 13.4
FORMOCAPS (BIOSINTÉTICA) 12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 C/ INALADOR ** CAP **	R\$ 11.38
FORMOCAPS (BIOSINTÉTICA) 12 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ** CAP **	R\$ 9.27

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> (Lista de Preços de Medicamentos atualizada em 22/12/2014)¹⁶

Tabela 9: Medicamentos de referência comercializados no Brasil - Formoterol Fumarato Diidratado + Budesonida

Nome	Laboratório	Concentração	FormFarm	Registro Anvisa	Vencimento do Registro
SYMBICORT TURBUHALER SYMBICORT TURBUHALER	Astrazeneca	12mcg/dose + 400mcg/dose	inal po inal or	116180106	V:1/16
		6 mcg /dose+ 200mcg/dose			
ALENIA	Biosintética	6mcg/dose + 200mcg/dose	cap dura po inal or + inal	112130399	V:09/2018
FORASEQ	Novartis Biociências	12mcg/dose + 400mcg/dose	cap dura po inal or + inal	100680156	V:03/16
		12mcg/dose + 200mcg/dose			
VANNAIR	Astrazeneca	6 mcg /dose+200mcg/d ose	inal sus aer inal or	116180234	V:06/2019

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> (Consulta de Produtos)¹⁶

Tabela 10: Tabela de preços - Formoterol Fumarato Diidratado + Budesonida

Medicamento - Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo
SYMBICORT TURBUHALER (ASTRAZENECA) 6 MCG / INAL + 200 MCG / INAL PO INAL CT TB PLAS 6 ** CAP	R\$63,67
SYMBICORT TURBUHALER (ASTRAZENECA) 12MCG/INAL+400MCG/INAL PO INAL CT TB PLASC 60 DOSES ** CAP **	R\$ 57,38
VANNAIR (ASTRAZENECA) 6 MCG/DOSE + 200 MCG/DOSE AER BUC CT TB AL X 120 DOSES + VALV DOSAD	R\$ 70,83
FORASEQ (NOVARTIS) 12 MCG PO ENCAP P/INAL CT BL AL/AL X 60 + 200 MCG PO ENCAP P/INAL CT BL AL PLAS X 60 + INALADOR	R\$ 66,75
FORASEQ (NOVARTIS) 12 MCG PO ENCAP P/INAL CT BL AL/AL X 60 + 400 MCG PO ENCAP P/INAL CT BL AL PLAS X 60 + INALADOR ** CAP **	R\$ 54,07
ALENIA (BIOSINTÉTICA) 6 MCG + 200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ** CAP **	R\$ 31,18
ALENIA (BIOSINTÉTICA) 12 MCG + 400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ** CAP **	R\$ 41,95

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>(Lista de Preços de Medicamentos atualizada em 22/12/2014)¹⁶

Tabela 11: Medicamento de referência comercializado no Brasil - Budesonida

Nome	Laboratório	Concentração	Form Farm	Registro na Anvisa	Vencimento do Registro
BUSONID	Biossintética	200 mcg	cap dura po inal or + inal	112130173	V:08/18
		400 mcg			

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> (Consulta de Produtos)¹⁶

Tabela 12: Tabela de preços - Budesonida

Medicamento - Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo
BUSONID CAPS (BIOSINTÉTICA) 200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 ** CAP	R\$ 3,58
200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL CAP **	R\$ 17,85
400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL CAP **	R\$ 6,98
400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ** CAP	R\$ 24,85

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> (Lista de Preços de Medicamentos atualizada em 22/12/2014)¹⁶

4 OBJETIVOS

Analisar a evidência científica disponível sobre o uso da Budesonida isolada ou associada ao Formoterol e sua relação com um risco maior de levar a quadros de pneumonia comparada ao formoterol isolado ou placebo.

5 MÉTODOS

5.1 Bases de dados e estratégia de busca

Realizou-se uma busca em bases de dados de literatura científica sem restrições de linguagem ou de data (o detalhamento encontra-se no anexo 1: apresentação da estrutura da busca); sendo assim buscou-se por estudos nos seguintes portais:

-Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Biblioteca The Cochrane Database of Systematic Reviews e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) utilizando-se combinação entre os termos: budesonide, pneumonia, COPD, ICS, safety, formoterol.

-PubMed com os seguintes termos Mesh: (((("Budesonide"[Mesh]) AND "Pneumonia"[Mesh]) AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "COPD, Severe Early-Onset" [Supplementary Concept]) AND "formoterol" [Supplementary Concept]), com filtros ativados para: Meta-Analysis e Systematic Reviews.

5.2 Critérios de seleção e exclusão de artigos

Os critérios de seleção foram delimitados a: 1) tivessem como intervenção o uso da budesonida associada ao formoterol ou na forma isolada (intervenção do estudo); 2) o desenho de estudo delimitado as revisões sistemáticas com ou sem metanálise (desenho do estudo); 3) participantes do estudo com DPOC e acima de 40 anos (população do estudo); 4) como tratamento de controle placebo ou formoterol (comparador) e 5) os desfechos apresentado deveriam incluir episódios de pneumonia(desfechos).

5.3 Avaliação da qualidade da evidência

Realizou-se uma análise de qualidade das evidências por meio do formulário recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde²⁶ [Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas e metanálise baseada no PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)].

Os detalhes da análise das 4 revisões sistemáticas selecionadas encontram-se no Anexo 3.

O nível de evidência foi feito através da classificação do nível de evidência científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicine. (Anexo 4)

6 RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 133 artigos, dos quais 4 revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados foram selecionados para análise do tema em questão.

Os resultados deste PTC são oriundos de quatro revisões sistemáticas selecionadas; são elas:

I) Revisão Sistemática com Metanálise de Singh et al.²⁷(2009)

O objetivo principal deste estudo foi avaliar sistematicamente a evidência atual sobre os riscos de pneumonia com uso a longo prazo de corticóides inalatórios em pacientes com DPOC e como objetivo secundário em verificar o risco de mortalidade por pneumonia e mortalidade global.

A metanálise contou com dezoito estudos randomizados controlados com um total de 16.996 participantes de 24 a 156 semanas de seguimento onde seis ensaios clínicos randomizados²⁸⁻³², compararam corticosteróides inalatórios com o placebo; sete ensaios³³⁻³⁸, compararam corticosteróides inalados combinado com β -agonistas de longa ação com o mesmo β -agonistas de longa ação e cinco ensaios³⁹⁻⁴³ comparam corticosteróides inalatórios com o placebo e a combinação de corticosteróides inalatórios junto ao β -agonista de longa duração com o placebo. Destes ensaios, dois deles (Vestbo et. al³² e Calverley et. al⁴⁰, avaliaram exclusivamente a budesonida inalada a uma dosagem de 400 mg duas vezes por dia.

Os desfechos primários avaliados nesta metanálise foram a ocorrência de qualquer pneumonia (pneumonia como um evento adverso, independentemente da gravidade) e pneumonia grave; em ambos os desfechos conclui-se que o uso de corticosteróides inalados foram associados a um risco significativamente aumentado de qualquer pneumonia quando comparados com os controles (641 de 8635 [7,4%] vs 397 de 8361 [4,7%]; RR=1,60; 95%IC, 1,33-1,92 [$p < 0,001$]; [$I^2 = 16\%$ e $P = 0,24$] e de pneumonia grave (417 de 7979 [5,2%] vs 237 de 7705 [3,1%]; (RR=1,71; IC95% 1,46-1,99 [$p < 0,001$]; [$I^2 = 0\%$ e 0,71], mas sem um aumento significativo do risco de mortalidade por pneumonia (RR=1,27; 0,80-2,03 [$P = 0,31$]; $I^2 = 0\%$) ou a mortalidade global (RR=0,96; 0,86-1,08 [$P = 0,51$]; $I^2 = 0\%$). Os corticosteróides inalatórios foram associados com um risco significativamente aumentado de pneumonia grave, quando comparado com placebo (RR= 1,81; 95%IC, 1,44-2,29 [$P < 0,001$]) ou quando a combinação de corticosteróides inalatórios e β -agonistas de longa ação foi comparada com β -agonistas de longa ação (RR=1,68; 1,20-2,34 [$P = 0,002$]).

Os desfechos secundários avaliados foram a mortalidade relacionada à pneumonia onde se constatou que o uso de corticosteróides inalados não foi associado a um risco significativamente aumentado de mortalidade por pneumonia, quando comparados com os controles (40 de 7607 [0,5%] vs 31 de 7335 [0,4%]; RR=1,27; 95% IC; 0,80-2,03 [$P = 0,31$]). Não havia nenhuma evidência de heterogeneidade estatística entre os ensaios incluídos ($I^2 = 0\%$).

Quanto a mortalidade geral (outro efeito secundário medido), o uso de corticosteróides inalados não foi associada a um risco significativamente aumentado de mortalidade quando comparados com os controles (525 de 8635 [6,1%] vs 549 de 8361 [6,6%]; RR=0,96; 95%IC, 0,86-1,08 [$P = 0,51$]). Não havia nenhuma evidência de heterogeneidade estatística entre os ensaios incluídos ($I^2 = 0\%$).

Portanto tal metanálise constatou que o uso de corticosteróides inalatórios (representados pela fluticasona, budesonida e beclometasona) por mais de 24 semanas em pacientes com DPOC está associada a um risco significativamente aumentado de qualquer pneumonia e pneumonia grave sem um significativo aumento do risco de morte por pneumonia ou morte em geral.

A grande limitação desta revisão é que a maioria dos ensaios clínicos controlados selecionados para compô-la se referiam à fluticasona e desta forma os resultados foram fortemente ponderados para este corticóide. Os estudos referentes exclusivamente a budesonida não fizeram diferença no resultado global apresentado.

.II) Revisão Sistemática com metanálise de Drummond et al.(2008)⁴⁴

O objetivo desta revisão foi rever sistematicamente e sintetizar os efeitos da terapia com corticoides inalatórios sobre a mortalidade e eventos adversos em pacientes com DPOC. Os estudos elegíveis foram ensaios clínicos randomizados duplo-cego comparando a terapia de corticóides inalatórios(CI) com pelo menos seis meses ou mais de duração com a terapia sem os corticóides inalatórios em pacientes com DPOC.

Foram incluídos neste trabalho onze estudos randomizados reunindo um total de 14.426 participantes. Os desfechos primários investigados foram: 1) Todas as causas de mortalidade (mortalidade por qualquer causa) por um ano após o início da terapia CI onde nenhuma diferença foi observada (128 mortes entre os 4.636 pacientes no grupo de tratamento e 148 mortes entre os 4.597 pacientes do grupo controle; (RR=0,86; IC 95% 0,68-1,09; $P = 0,20$; $I^2 = 0\%$) e 2) dados sobre pneumonia onde a terapia com CI foi associado a uma incidência significativamente maior de pneumonia (777 casos entre 5405 pacientes no grupo de tratamento e 561 casos entre 5371 pacientes do grupo controle; (RR=1,34;IC 95% 1,03- 1,75; $P = 0,03$; $I^2 = 72\%$); 3)Fraturas não houve diferença no risco de fratura entre os usuários de CI vs não-usuários (RR=1,09;IC 95% 0,89-1,33; $P = 0,40$; $I^2 = 29\%$).

As análises de subgrupo indicaram um risco aumentado de pneumonia nos seguintes subgrupos: pacientes que receberam dose mais elevada do CI (RR=1,46; IC 95% 1,10-1,92; $P = 0,008$; $I^2 = 78\%$), redução do tempo de utilização do CI (RR= 2,12 IC 95%, 1,47-3,05; $P <0,001$; $I^2 = 0\%$), volume expiratório forçado no primeiro segundo da expiração mais baixo em relação a linha de base (RR=1,90; IC95% 1,26-2,85; $P = 0,002$; $I^2 = 0\%$), e CIs combinados a terapia broncodilatadora (RR=1,57; IC95% 1,35-1,82; $P <0,001$; $I^2 = 24\%$).

Foram estudados três tipos de CI, como monoterapia ou como terapia de combinação: fluticasona^{28,33,35,39,45,46}, triancinolona⁴⁷ e quatro estudos relativos à budesonida, constando nestes além dos dois já relacionados em Singh et al.²⁷ (Vesto et. al.³² e Calverley et. al.⁴⁰) outros dois estudos (Szafranski, W. et al.²⁴ e Pauwels et al.⁴⁸).

Também para esta metanálise, a grande limitação é que os dados globais referente aos resultados para pneumonia vinham, em sua maioria, dos estudos referentes à fluticasona o que pode enviesar a associação feita para a budesonida.

III) Revisão Sistemática com Metanálise de Kew et al.⁴⁹ (2014)

O objetivo de tal revisão foi avaliar o risco de pneumonia associada com o uso de fluticasona e budesonida para a DPOC. Os estudos foram incluídos comparando a budesonida ou fluticasona versus placebo, ou seja corticoides inalatórios (CIs) em combinação com um β_2 agonista de longa duração (LABAs) em relação ao mesmo LABA como monoterapia para pessoas com DPOC. Encontram 43 estudos que preencheram os critérios de inclusão, sendo destes 26 estudos relacionados com a fluticasona ($n = 21.247$) e 17 estudos relacionados com a budesonida ($n = 10.150$). Embora tal estudo tenha avaliado a Fluticasona e a Budesonida os resultados foram separados para cada corticóide o que nos dá uma noção clara a respeito do medicamento em questão deste PTC (Budesonida).

As populações dentro dos estudos eram mais frequentemente do sexo masculino com idade média de cerca de 63 anos e o volume expiratório forçado no tempo (VEFt) previsto de um segundo (VEF1) inferior a 50%.

Dezessete estudos^{24,32,40,48,50-62} estavam relacionados exclusivamente à budesonida, onde 13 comparavam a monoterapia da budesonida versus placebo e sete compararam a combinação de budesonida/ formoterol contra o formoterol em monoterapia. Três estudos realizaram ambas as comparações de interesse. Doze estudos utilizaram uma dose total diária de budesonida de 640 mcg, e dois estudos utilizaram uma dose diária de 1280 mcg.

A qualidade da evidência para cada resultado foi avaliado usando software GRADEPro, sendo considerado de qualidade moderada para os estudos envolvendo budesonida.

Das comparações feitas na Revisão são de interesse deste trabalho:

I) Comparação: budesonida versus controles (todos os resultados subdivididos comparando Budesonida Vs Placebo ou Budesonida/Formoterol Vs Formoterol)

1) Desfecho primário: Pneumonia como evento adverso grave, mas não fatal (necessitando de internação hospitalar)

Foram analisados os dados de oito comparações em sete estudos (n = 6472). O desfecho primário foi observado em 1,44% no grupo da Budesonida e em 0,91% no grupo controle. Portanto a Budesonida aumentou os eventos graves de pneumonia não fatal (OR=1,62, IC95% 1,00-2,62), e, apesar de um certo grau de variação entre os resultados do estudo, não foi considerado significativo ($I^2=28\%$, $P=0,21$). A heterogeneidade foi evidente entre a monoterapia e a combinação de subgrupos, mas o teste para diferenças não foi estatisticamente significativa ($I^2=55\%$, $P=0,14$). Os intervalos de confiança em torno da estimativa agrupada foram bastante amplos, mas não foram consideradas suficientemente graves para justificar comprometimento na qualidade da evidência. No entanto, por causa de dois terços dos estudos sobre a budesonida não aparecem na análise, o resultado foi rebaixado um número pelo viés de publicação e foi classificado como de qualidade moderada.

2) Desfecho Secundário

2.1) Mortalidade por todas as causas

A budesonida não afetou significativamente as causas gerais de mortalidade em relação a intervenção controle, com 1,43% de eventos contra 1,72% no grupo controle (OR=0,90, IC95% 0,65-1,24), com base em 15 comparações de 12 estudos (n = 10009). A Heterogeneidade não foi significativa entre os estudos ($I^2=0\%$, $P=0,76$), e não houve diferença estatisticamente significativa observada entre os subgrupos de monoterapia e combinação de terapia ($I^2=0\%$, $P=0,75$). A Evidência foi classificada como de moderada qualidade depois de perder um ponto por imprecisão.

2.2) Mortalidade devido à pneumonia

Apenas três estudos sobre a budesonida relataram o resultado (n = 1511), dos quais dois estudos não observaram eventos em ambos os grupos. A evidência foi classificada de muito baixa qualidade, sendo rebaixada duas vezes para a imprecisão e uma vez pelo viés de publicação.

2.3) Eventos adversos sérios não fatais para todas as causas

Foram analisados quinze comparações em 12 estudos (n = 10.009). A budesonida não foi relacionada ao aumento de chances para um evento adverso grave, com 14,26% para a Budesonida contra 14,52% para o controle (OR=1,01

IC95% 0,83-1,22), embora heterogeneidade significativa tenha sido observada entre os estudos ($I^2 = 59\%$, $P=0,002$), para uma análise de efeitos aleatórios o resultado foi rebaixado para a inconsistência e a qualidade foi considerada moderada. Não foi observada heterogeneidade entre os subgrupos ($I^2 = 0\%$, $P= 0,68$).

2.4) Todos os eventos de pneumonia

Não foram obtidas evidências suficientes para excluir um aumento significativo ou uma potencial redução nos eventos de pneumonia em budesonida comparados com os controles (OR=1,12, IC95% 0,83-1,51); oito comparações em seis estudos ($n = 7011$). Observou-se um grau de heterogeneidade inexplicável entre estudos ($I^2 = 13\%$, $P= 0,33$) e entre os subgrupos de tratamento ($I^2 = 14\%$, $P= 0,28$), nenhuma das quais foram significativas. Embora os intervalos de confiança fossem bastante amplos, os resultados não foram considerados suficientemente graves para justificar desclassificação da evidência. No entanto, porque a maioria dos estudos de budesonida não apareceram na análise, o resultado foi rebaixado para viés de publicação e foi classificado como de qualidade moderada.

2.5). Abandono

Quando 18 comparações de 15 estudos foram combinadas ($n = 10.150$), os abandonos foram vistos a serem menos comuns nos grupos de budesonida (23,40%) do que no grupo controle (27,97%), (OR= 0,78, IC95% 0,71-0,85). Não houve heterogeneidade importante observada entre os estudos individuais ($I^2 = 12\%$, $P=0,31$) ou entre em monoterapia e combinação de terapia dos subgrupos ($I^2 = 0\%$, valor $P=0,57$). A evidência foi avaliada de alta qualidade.

II) Comparação: análises de subgrupos da budesonida versus controles (para o efeito primário: Sério evento adverso de pneumonia, mas não fatal (necessitando de internação hospitalar))

-Dose: Quando todos os estudos de budesonida foram subdivididos de acordo com a dose diária, a diferença entre 320 mcg e 640 mcg foi significativa ($I^2 = 74\%$ e $P=0,05$); a dose mais elevada aumentou eventos adversos graves não fatais de pneumonia (OR=2,02, IC95% 1,15-3,57), e não foi observada diferença significativa para a dose mais baixa de 320mcg (OR=0,68, IC95% 0,27-1,71). O único estudo com dose maior que 1280 mcg, não contribuiu com dados para a análise, porque os eventos não ocorreram em nenhum grupo.

-Duração do Ensaio: A diferença entre cinco estudos com duração de um ano ou menos e (que acompanhou os participantes por um período mínimo de dois anos) não foram significativas ($I^2 = 39\%$, $P= 0,20$).

-Gravidade da doença: Quando os estudos foram subdivididos de acordo com a gravidade da doença, as diferenças não foram significativas ($I^2 = 40\%$, $P=0,20$).

IV)Revisão Sistemática de Nannini et al 2009⁶³

O Objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia dos corticóides inalatórios adicionados aos β 2 agonista de longa duração (LABAs) num inalador comparando ao LABA isolado em adultos com DPOC.

Foram incluídos quatorze (14) estudos controlados randomizados e duplo-cego reunindo 11.794 pacientes com DPOC grave (pacientes adultos idade acima de 40 anos). As comparações foram entre: Fluticasona associada ao salmeterol versus salmeterol e budesonida associada ao formoterol versus formoterol onde os desfechos primários avaliados foram: exacerbações, mortalidade e pneumonia; os desfechos secundários foram a medida da qualidade de vida relacionada a saúde apresentada por estes pacientes, a função pulmonar, os abandonos devido a falta de eficácia e os abandonos devido a eventos adversos e efeitos colaterais.

A qualidade de evidência para exacerbações, mortalidade e pneumonia de acordo com as recomendações feitas pelo grupo de trabalho GRADE foram classificadas como moderadas.

Neste estudo também há uma divisão dos resultados entre os dois corticóides e especificamente para a budesonida os resultados são de três estudos^{40,57,62} no total de 2834 participantes. Os resultados encontrados nestes estudos não mostram diferenças significativas quanto aos episódios pneumonia com o uso de budesonida [OR=1.09(IC 95% 0.69, 1.73); $p=0,71$; [$I^2=0$, $P=0,99$].

As análises de subgrupo indicaram que tanto no grupo que utilizou doses menores(160 mcg de Budesonida duas vezes ao dia) quanto para o grupo que usou doses maiores(320 mcg duas vezes por dia), não mostraram diferenças estatisticamente significativa nos desfechos de pneumonia com (OR 1,10; IC 95% 0,53-2,26) para o primeiro e OR 1,08; IC 95% 0,60-1,97 para o segundo[$I^2=0$ e $P=0,92$; $p=0,79$]

7 RECOMENDAÇÕES

De acordo com as evidências apresentadas por este trabalho e pelas limitações colocadas para os estudos envolvidos, conclui-se que de uma maneira geral existe uma tendência ao aumento de eventos de pneumonia com o uso de corticóides de forma crônica (sobretudo a fluticasona); porém quando analisamos especificamente a Budesonida, os resultados das revisões mostram que existe uma relação muito discreta entre o uso desta e os eventos de pneumonia quando comparado aos controles (placebo ou formoterol), e que não houve relação com maior mortalidade por causas gerais ou por pneumonia.

As quatro revisões apresentaram qualidade moderada e este PTC faz uma recomendação **fraca** contra o uso da budesonida, uma vez que os resultados não são tão expressivos clinicamente.

Recomenda-se que médicos devam manter-se vigilantes para o desenvolvimento de pneumonia, porque os sinais e sintomas desta podem imitar as ocorrências de exacerbações da DPOC. Futuros ensaios clínicos podem ajudar os médicos a determinar uma dose de corticóide ideal que equilibre os potenciais riscos e benefícios desta terapia.

As limitações apresentadas também deixam claro a necessidade de estudos futuros que deverão determinar se subgrupos específicos de pacientes com DPOC podem ser mais prejudicados pelo uso regular de tal medicamento.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1)REMUMERIO Publicado no DOM de 21 de agosto de 2013
<http://doweb.rio.rj.gov.br/>

2)Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos* / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

3)Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932–946

4)Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Available at: www.goldcopd.org. Accessed August 27, 2009

5)Jardim J, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol* 2004; 30: S1-S42.

6)Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med.* 2006;119(10 Suppl 1):21–31.

7)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. 160 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 25)

8)Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL; British Thoracic Society Pneumonia Study Group. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med.* 2000;94(10):954-963.

9)Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case–control study. *Eur Respir J.* 1999;13(2):349-355.

- 10)LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, White L. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of US older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep.* 1989;104(4):350-360.
- 11)Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;28(2):346-351.
- 12)Estratégia Global para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da DPOC, a Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica(GOLD) 2014 Disponível em: <http://www.goldcopd.org>
- 13)World Health Organization. Chronic Respiratory Disease. Disponível em <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/> Acesso em 20/12/2014
- 14)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
- 15)Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: DATASUS; 2010. [capturado em 10 de março de 2015] Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
- 16)Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária(Anvisa). Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>
- 17)Barnes PJ. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 1997;10(1):3–19.
- 18)Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14(12):436–441.
- 19)Reynolds, N.A. et al, Budesonide/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* , 64(4):431-441,2004.
- 20)Szafranski,W. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* , 21: 74-81,2003
- 21)Lemoine H, Overlack C, Kohl A, Worth H, Reinhardt D. Formoterol, fenoterol, and salbutamol as partial agonists for relaxation of maximally contracted guinea pig tracheae: comparison of relaxation with receptor binding. *Lung.* 1992;170(3):163–180.

22) Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2 agonists. *Respir Med.* 2001;95 Suppl B:S7–S11.

23) Hanania NA, Moore RH, Zimmerman JL, et al. The role of intrinsic efficacy in determining response to a beta2-agonist in acute severe asthma. *Respir Med.* 2007;101(5):1007–1014.

24) Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2 adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993;52(26): 2145–2160.

25) Van der Woude HJ, Aalbers R. Long-acting beta2-agonists: comparative pharmacology and clinical outcomes. *Am J Respir Med.* 2002;1(1): 55–74.

26) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos* / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Parecer Técnico-Científico do Instituto de Saúde PTC Técnicos)

27) Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 219–29.

28) Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE Trial. *BMJ.* 2000;320(7245):1297-1303.

29) GlaxoSmithKline. Clinical study register. Study No. FLTA3025. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1231.pdf>. Accessed October 20, 2008.

30) Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicenter randomised placebo- controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1998;351(9105): 773-780.

31) GlaxoSmithKline. Clinical study register. SFCT 01/ SCO30002. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/23674.pdf>. Accessed October 20, 2008.

- 32)Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9167):1819-1823.
- 33)Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545-555.
- 34)Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/ salmeterol (250/50 mcg) or salmeterol (50 mcg) on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2008;102 (8):1099-1108.
- 35)Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):144-149.
- 36)GlaxoSmithKline. Clinical study register. Study No. SCO100250. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/3452.pdf>. Accessed October 20, 2008.
- 37)GlaxoSmithKline. Clinical study register. Study No. SCO40041. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/21086.pdf>. Accessed October 20, 2008.
- 38)Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al; COSMIC (COPD and Seretide; a Multicenter Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60(6):480-487.
- 39)Calverley PMA, Anderson JA, Celli B; TORCH Investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775- 789.
- 40)Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 22(6):912-919.
- 41)Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 µg)/salmeterol (50 µg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. 2003; 124(3):834-843.

42)Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(8):1084- 1091.

43)GlaxoSmithKline. Clinical study register. Study No. SCO100470 <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1079.pdf>. Accessed October 20, 2008.

44)Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407–16.

45)Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177 (1):19-26.

46)Zheng JP, Yang L, Wu YM, et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/ fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest*. 2007;132(6):1756-1763.

47)Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1902-1909.

48)Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Longterm treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1948-1953.

49)Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.

50)Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53(6): 477–82.

51)Laptseva IM, Laptseva EA, Borshchevsky VV, Gurevich G, Kalechits O. Inhaled budesonide in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2002;20 Suppl 38:244s.

52)Mirici A, Bektas Y, Ozbakis G, Erman Z. Effect of inhaled corticosteroids on respiratory function tests and airway inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Drug Investigation* 2001;21(12):835–42.

53)Ozol D, Aysan T, Solak ZA, Mogulkoc N, Veral A, Sebik F. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respiratory Medicine* 2005;99(12):1494–500.

54)Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109(5):1156–62. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HA, Renkema TE, Postma DS, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54(1):7–14.

55)Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 1999;93(10):715–8.

56)Shaker SB, Dirksen A, Ulrik CS, Hestad M, Stavngaard T, Laursen LC, et al. The effect of inhaled corticosteroids on the development of emphysema in smokers assessed by annual computed tomography. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009;6(2):104–11. Shaker SB, Stavngaard T, Laursen LC, Stoel BC, Dirksen A. Rapid fall in lung density following smoking cessation in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011;8(1):2–7.

57)Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68(14):1975–2000.

58)Yildiz F, Basyigit I, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. Does addition of inhaled steroids to combined bronchodilator therapy affect health status in patients with COPD. *Respirology* 2004;9(3):352–5.

59)Calverley PMA, Kuna P, Monso E, Costantini M, Petruzzelli Sd, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* 2010;104:1858–68.

60)Fukuchi Y, Samoro R, Fassakhov R, Taniguchi H, Ekelund J, Carlsson LG, et al. Budesonide/formoterol via Turbuhaler® versus formoterol via Turbuhaler® in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: Phase III multinational study results. *Respirology* 2013; Vol. 18:866–73.

61) Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respiratory Medicine* 2012;106(2):257–68.

62) Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69(5): 549–65.

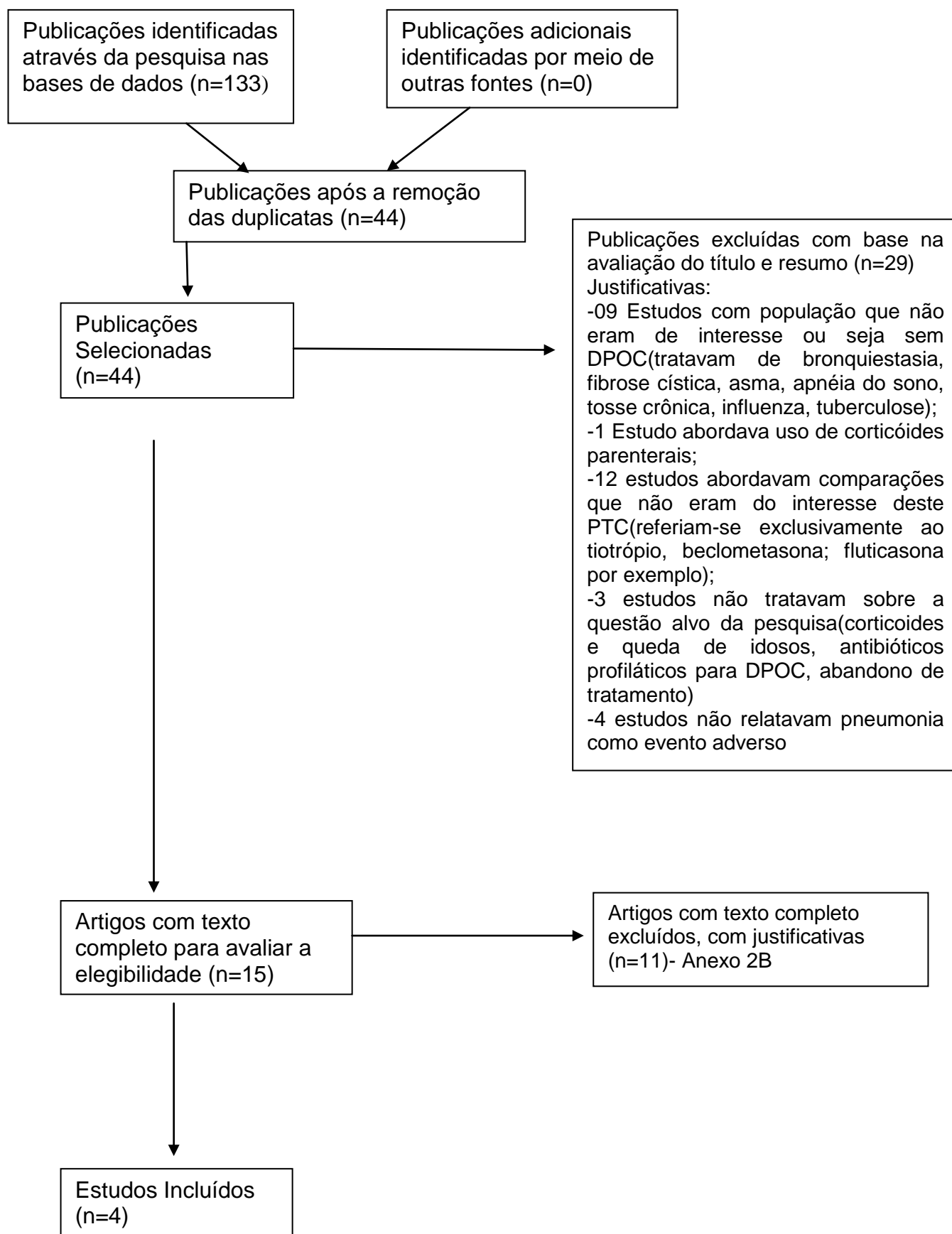
63) Nannini L J, Lasserson T J, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub4

9 ANEXOS

ANEXO 1. Apresentação da estratégia de busca

Base de Dados	Termos	Resultados	Selecionados para o PTC
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	(((("Budesonide"[Mesh]) AND "Pneumonia"[Mesh]) AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "COPD, Severe Early-Onset" [Supplementary Concept]) AND "formoterol" [Supplementary Concept]) Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.	4	0
	ics and copd and pneumonia Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.	20	0
	budesonide and formoterol and safety and copd Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.	8	0
Biblioteca Virtual em Saúde http://bvsalud.org/	Budesonide and pneumonia and COPD Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.	6	0

	<p>ics and copd and pneumonia</p> <p>Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.</p>	6	0
	<p>budesonide and formoterol and safety and copd</p> <p>Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.</p>	1	0
<p>Biblioteca Cochrane</p> <p>http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt%3E</p>	<p>Budesonide and pneumonia and COPD</p> <p>Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.</p>	33	4
	<p>ics copd pneumonia</p> <p>Filtros Ativos: Meta-Analysis e Systematic Reviews.</p>	32	0
<p>Center for Reviews and Dissemination</p> <p>http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</p>	<p>Budesonide and pneumonia and COPD</p> <p>Filtro para: Revisões Sistemáticas.</p>	10	0
	<p>ics and copd and pneumonia</p> <p>Filtro para: Revisões Sistemáticas.</p>	9	0
	<p>budesonide and formoterol and safety and copd</p> <p>Filtro para: Revisões Sistemáticas.</p>	4	0

ANEXO 2.A Fluxograma da seleção dos estudos

ANEXO 2.B Artigos com texto completo excluídos, com justificativas

Base de dados	Estudo	Motivo da exclusão
Biblioteca Cochrane	<p>1) Yang Ian A, Clarke Melissa S, Sim Esther HA, Fong Kwun M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i>, Issue 2, Art. No. CD002991. DOI:10.1002/14651858.CD002991.pub2 2009</p>	Para o desfecho pneumonia a comparação se deu exclusivamente com o uso de outro corticóide (fluticasona).
	<p>2) Nannini Luis Javier, Poole Phillippa, Milan Stephen J, Holmes Rebecca, Normansell Rebecca. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i>, Issue 2, Art. No. CD003794. DOI:10.1002/14651858.CD003794.pub4 2003</p>	Dos onze estudos incluídos nesta revisão apenas um tratava da budesonida (Calverley 2003), sendo este estudo já incluído em uma revisão sistemática maior já selecionada para o PTC (Kew et al).
	<p>3) Nannini Luis Javier, Poole Phillippa, Milan Stephen J, Kesterton Annabel. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i>, Issue 2, Art. No. CD006826. DOI:10.1002/14651858.CD006826.pub4 2009</p>	Não tinha nenhuma comparação de interesse que foram definidas no método deste PTC
	<p>4) Spencer Sally, Karner Charlotta, Cates Christopher J, Evans David J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD007033. DOI: 10.1002/14651858.CD007033.pub10 2009</p>	Somente dois estudos abordavam a budesonida (Tashkin 2008 e Calverley 2003) sendo estes já inclusos em revisão sistemática maior já selecionada para este PTC (Kew et al)
	<p>5) Kew Kayleigh M, Mavergames Chris, Walters Julia AE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	Esta revisão não trazia nenhuma comparação de interesse deste PTC, sendo abordadas comparações entre um agonistas β 2-adrenérgicos isolado

	<p>The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD010177. DOI: 10.1002/14651858.CD010177.pub10 2009</p>	com um placebo.
	<p>6)Kew Kayleigh M, Dias Sofia, Cates Christopher J. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for copd: a network meta-analysis</p> <p>The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub3 2009</p>	Não apresentava dados sobre o desfecho de interesse (pneumonia)
	<p>7)Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review.</p> <p>Chest 2009;136(4) :1029-1038</p>	Os estudos que tratavam sobre pneumonia eram referente a outro corticoide (fluticasona)
	<p>8)Sobieraj D M, White C M, Coleman C I. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Clinical Therapeutics 2008;30(8):1416-1425.</p>	Nesta revisão constam dois estudos sobre a budesonida e não abordavam o desfecho de interesse (pneumonia).
PubMed	<p>9)Sin D D, Tashkin D, Zhang X, RadnerF, SjobringU, Thoren A, CalverleyP M, RennardS I. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data Lancet 2009;374(9691) :712-719.</p>	Há um forte conflito de interesse neste estudo; Sin DD e Tashkin receberam honorários de palestras e consultoria da AstraZeneca e Glaxo Smithkline que são fabricantes do corticóide. Thoren A é funcionário da AstraZeneca e possui ações deste laboratório.
	<p>10)Dronavalli G, Hanania NA, Sharafkhaneh A, Mattewal AS, Abraham T. Budesonide/formoterol combination in COPD: a US perspective. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010 Oct 5;5:357-66. doi: 10.2147/COPD.S4215. PMID: 21037960 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p>	Não trazia o desfecho alvo de pesquisa(pneumonia)
	<p>11) Tashkin DP Budesonide and formoterol in a single pressurized metered-dose inhaler for treatment of COPD. Expert Rev Respir Med. 2010 Dec;4(6):703-14. doi: 10.1586/ers.10.77 PMID: 21128746 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p>	Não tinha a comparação de interesse

ANEXO 3. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas e metanálise

Parâmetros(Revisão Sistemática)	Singh et al.(2009)	Drummond et al.(2008)	Kew et al.(2014)	Nannini et. al. 2009
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	S	S	S	S
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	S	S	S	S
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	S	S	S	S
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	S	S	S	S
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	N	N	S	S
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	S	S	S	S
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	S	S	S	S
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	N	S Os Autores foram individualmente apoiados por fontes governamentais	S, sem conflito	S, sem conflito

N- – Não relatado; S – Sim

ANEXO 4. Classificação do nível de evidência científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicine

Estudo	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Singh et al.(2009)	A	1 A (Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados)
Drummond et al.(2008)	A	1 A (Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados)
Kew et al.(2014)	A	1 A (Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados)
Nannini et al(2009)	A	1 A (Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados)

ANEXO 5. Resultados das revisões sistemáticas.

Estudo	Tipo de Estudo/População	Desfechos	Resultados(IC95%)
Singh et col., 2009	<p>-Revisão Sistemática com Metanálise</p> <p>-Foram selecionados 18 ECR(n = 16.996)</p> <p>-Pacientes Adultos com DPOC</p> <p>-- CIs como a droga intervenção vs um tratamento de controle, em que os grupos de comparação consistiram de corticóide inalatório vs placebo ou corticóide inalatório em combinação com um β-agonista de longa duração vs um β-agonista de longa ação.</p> <p>-Os objetivos principais foram avaliar sistematicamente a evidência atual sobre os riscos de pneumonia com uso a longo prazo de corticóide inalatório em pacientes com DPOC e também</p>	<p>Desfecho Primário</p> <p>-Qualquer pneumonia</p> <p>-Pneumonia grave,</p> <p>Desfecho Secundário</p> <p>-Mortalidade por pneumonia</p> <p>-Mortalidade geral</p>	<p>RR= 1,60(IC 95% 1,33-1,92; $p<0,001$; $I^2= 16\%$, $P=0,24$)</p> <p>RR=1,71(IC95% 1,46-1,99; $p<0,001$; $I^2= 0\%$, $P=0,71$)</p> <p>RR=1,27(IC= 0,80-2,03; $P= 0,31$; $I^2= 0\%$)</p> <p>RR=0,96(IC95% 0,86-1,08; $P= 0,51$; $I^2= 0\%$).</p>

	verificar o risco de mortalidade por pneumonia e mortalidade global nestes ensaios como um objetivo secundário.		
<p>Limitações do Estudo: Os ensaios não usaram de forma consistente uma definição objetiva de pneumonia ou exigiram confirmação radiográfica. A maioria dos ensaios foram inadequados para detectar qualquer diferença significativa na mortalidade geral ou na mortalidade por pneumonia. Nove ensaios na análise estavam em risco claro de parcialidade. Na ausência de dados em nível de paciente, não foi possível verificar se os pacientes com DPOC leve foram menos suscetíveis ao risco de pneumonia associada ao uso de corticóide inalatório. Não foi possível discernir as diferenças entre os corticoides avaliados(intra-classe) com relação ao risco de pneumonia. Por fim, apenas dois ensaios sobre a budesonida foram incluídas na metanálise.</p>			
<p>ECR: Ensaio Clínico Controlado; CIs: Corticóides inalatórios; DPOC:Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica</p>			
Estudo	Tipo de Estudo/População	Desfechos(Exclusivamente avaliados para a Budesonida)	Resultados(IC95%)
Kew et. al., 2014	<p>Revisão Sistemática com metanálise</p> <p>43 ECR sendo 26 estudos relacionados com a fluticasona (n = 21.247) e 17 estudos relacionados com a budesonida(n = 10.150)</p> <p>-Adultos com DPOC</p> <p>Intervenção: budesonida ou fluticasona, isolado ou em combinação com</p>	<p>Desfecho Primário</p> <p>Pneumonia como evento adverso grave, mas não fatal</p> <p>Desfecho Secundário</p> <p>Mortalidade: todas as causas e devido à pneumonia</p>	<p>O desfecho primário foi observado em 1,44% no grupo da Budesonida e em 0,91% no grupo controle.(OR=1,62; IC95% 1,00-2,62; I²= 28%,P=0,21).</p> <p>A budesonida não afetou significativamente as causas gerais de mortalidade em relação a intervenção</p>

	<p>um β2 agonista de longa duração (LABA)</p> <p>Controle: placebo ou o mesmo LABA em monoterapia</p> <p>O objetivo de tal estudo foi avaliar o risco de pneumonia associada com o uso de fluticasona e budesonida em pacientes de DPOC</p>	<p>Eventos adversos sérios não fatais para todas as causas</p> <p>Todos os eventos pneumonia</p> <p>Abandono</p> <p>Análises de subgrupos da budesonida versus controles(para</p>	<p>controle, com 1,43% de eventos contra 1,72% no grupo controle (OR=0,90, IC95% 0,65-1,24; I² = 0%, P= 0,76).</p> <p>A budesonida não foi relacionada ao aumento de chances para um evento adverso grave, com 14,26% para a Budesonida contra 14,52% para o controle (OR=1,01 IC95% 0,83-1,22; I² = 59%, P=0,002).</p> <p>OR=1,12, IC95% 0,83-1,51 (I² = 13%, P= 0,33).</p> <p>Menos comuns nos grupos de budesonida (23,40%) do que no grupo controle (27,97%) [OR= 0,78, IC95% 0,71-0,85] (I² = 12%, P=0,31).</p>
--	--	--	--

		<p>o efeito primário)</p> <p>Dose:</p> <p>Duração do Ensaio:</p> <p>Gravidade da doença:</p>	<p>A diferença entre 320 mcg e 640 mcg foi significativa ($I^2 = 74\%$ e $P=0,05$); a dose mais elevada aumentou eventos adversos graves não fatais de pneumonia (OR=2,02, IC95% 1,15-3,57), e não foi observada diferença significativa para a dose mais baixa de 320mcg (OR=0,68, IC95% 0,27-1,71).</p> <p>As diferenças não foram significativas ($I^2 = 39\%$, $P= 0,20$).</p> <p>As diferenças não foram significativas ($I^2 = 40\%$, $P=0,20$).</p>
<p>Limitações: Foram identificados dois problemas potenciais, que diminuem a qualidade da evidência. Em primeiro lugar, a maioria dos estudos de budesonida foram financiados pela AstraZeneca. No entanto, as diferenças sistemáticas na execução do estudo não foram identificados nas avaliações de parcialidade. Em segundo lugar, a monoterapia com budesonida e terapia de combinação foram administrados através de um dispositivo especial.</p>			
<p>LABA: do inglês Long Acting Beta Agonist</p>			

Estudo	Tipo de Estudo/População	Desfechos	Resultados(IC95%)
Drummond et al.(2008)	<p>Revisão sistemática com meta-análise</p> <p>Adulto(≥ 40 anos)</p> <p>11 ECR(n=14.426 participantes)</p> <p>O objetivo foi rever sistematicamente e sintetizar os efeitos da terapia com corticóides inalatórios sobre a mortalidade e eventos adversos em pacientes com DPOC estável</p> <p>Intervenção: Fluticasona, budesonida ou triancinolona sozinho ou combinado com um β2-agonista de longa duração (LABA) e / ou broncodilatadores anticolinérgicos,</p> <p>Controle: Comparação com placebo ou LABA e / ou broncodilatadores anticolinérgicos.</p>	<p>Desfechos primários</p> <p>Mortalidade por qualquer causa</p> <p>Pneumonia</p> <p>Fraturas</p> <p>Análise de Subgrupo: Dose Mais Elevada do Corticóide</p> <p>Maior gravidade da DPOC</p>	<p>RR= 0,86; IC95% 0,68-1,09; P = 0,20; I² = 0%).</p> <p>RR=1,34; IC 95% 1,03- 1,75; p = 0,03; [I² = 72%; p <0,001]</p> <p>Não houve diferença no risco de fratura entre os usuários de CIs vs não-usuários (RR=1,09; IC95% , 0,89-1,33; P = 0,40; I² = 29%).</p> <p>RR=1,46; IC 95% 1,10-1,92; P = 0,008; I² = 78%</p> <p>RR= 1,90; 95% CI, 1,26-2,85; P = 0,002; I² = 0%</p>

		Redução do tempo de utilização do Corticóide	RR= 2,12 IC 95%, 1,47-3,05; $P < 0,001$; $I^2 = 0\%$
		Corticóides combinados a terapia broncodilatadora	RR=1,57; IC95% 1,35-1,82; $P < 0,001$; $I^2 = 24\%$

Limitações: 1) Devido à falta de dados de mortalidade de todos os 11 estudos, os resultados combinados eram suscetíveis à fraca potência para detectar uma diferença significativa na mortalidade.

2) A maioria dos estudos usaram definições diferentes para pneumonia. Se um resultado clínico foi erroneamente classificado como pneumonia, em vez de uma exacerbação, pode-se observar um aumento da incidência de pneumonia com uma redução das exacerbações agudas.

3) Existe uma considerável heterogeneidade no tipo e dose dos CIs utilizados nos estudos de DPOC. Dadas as diferentes farmacodinâmica destas terapias, incluindo o metabolismo de drogas e sinergia com outras terapias inalatórias, a junção de diferentes estudos, pode atenuar o efeito de um único agente.

4) Houve heterogeneidade qualitativa considerável nas populações estudadas nestes ensaios clínicos. Diferentes critérios de idade, gravidade da doença (ou seja, linha de base FEV₁), e tabagismo podem limitar a generalização de nossos resultados para uma determinada população. Utilizou-se o I^2 para quantificar a heterogeneidade entre os estudos criado por estas variações no desenho do estudo e características. O uso de I^2 tem limitações, pois esse instrumento avalia apenas um aspecto da variabilidade do estudo e não considera as implicações clínicas da heterogeneidade observada.

--	--	--	--

Estudo	Tipo de Estudo/População	Desfechos(exclusivamente avaliados para a Budesonida)	Resultados(IC95%)
Nannini et al., 2009	<p>-Revisão Sistemática com Metanálise</p> <p>-Incluídos 14 ECR sendo 9 relacionados a Fluticasona(n=8960) e 3 relacionados a budesonida(n=2834).</p> <p>-Intervenção:</p> <p>Fluticasona adicionada ao salmeterol ou budesonida adicionada ao formoterol.</p> <p>Controle: formoterol</p> <p>-O Objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia dos corticoides inalatórios adicionados aos β2 agonista de longa duração (LABAs) num inalador comparando ao LABA isolado em adultos com DPOC.</p>	<p>Desfecho Primário:</p> <p>Pneumonia:</p> <p>Análise de Subgrupos:</p> <p>Doses baixa de Budesonida(160 mcg 2 vezes ao dia)- n= 1164</p> <p>Doses altas de Budesonida(340 mcg 2 vezes ao dia)- n=1670</p>	<p>OR= 1,09 (0,69, 1,73) [P=0,99, I²=0,0%] p=0,71</p> <p>OR= 1,10 [0,53, 2,26] P=0,9 I²=0,0% p=0,8</p> <p>OR= 1,08 [0,60, 1,97] P=0,92 I²=0,0% p=0,79</p>