Protocolo Estadual para Utilização de Salmeterol + Fluticasona e Montelucaste no Tratamento da Asma

1 INTRODUÇÃO

Este protocolo estadual objetiva normatizar os critérios de elegibilidade para o fornecimento de **Salmeterol + Fluticasona 25+125mcg/dose aerossol** e **Montelucaste sachê 4mg e comprimidos mastigáveis 4mg** nas Farmácias Cidadãs Estaduais para o tratamento da Asma em complementação ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT-MS) vigente da Asma [1], o qual não contempla alternativa terapêutica de LABA em dispositivo spray e tratamento medicamentoso para crianças abaixo de 6 anos.

A morbimortalidade da asma no Brasil, avaliada em estudo ecológico recente, com dados da produção hospitalar do SUS, identificou entre os anos de 2016 a 2020 um total 403.135 de internações por asma no Brasil. Os resultados indicam elevado número de internações, mas com tendência à redução, e queda expressiva entre os anos de 2019 a 2020, o que pode decorrer do impacto da pandemia da COVID-19. É importante destacar que a maior parte dos casos de internação são de crianças com até 9 anos de idade e as taxas de mortalidade em geral, ainda se mantém em níveis sustentados em todo o país. Tais resultados revelam que apesar das muitas mudanças na terapêutica farmacológica da asma ao longo destes anos, esta doença ainda é um grande desafio, devido à dificuldade de manejo, à deficiência na prevenção e no tratamento precoce e a falta de compreensão da complexidade da doença e de seus diferentes fenótipos e endótipos, associada às fragilidades das políticas públicas de saúde[2].

Conforme o PCDT-MS vigente, o tratamento medicamentoso da asma é composto medicamentos administrados principalmente pela via inalatória. Neste contexto, a técnica inalatória para a administração desses medicamentos exige particular atenção, pois o uso inadequado resulta em insucesso terapêutico. Os medicamentos inalatórios estão disponíveis em várias apresentações, incluindo soluções para nebulização, dispositivos de dose medida pressurizada (pMDI, aerossol ou spray dosimetrado) e dispositivos de pó. A escolha do dispositivo deve levar em conta diversos fatores, tais como: faixa etária, capacidade de realizar a técnica inalatória adequadamente e o acesso aos medicamentos[3,4].

Os inaladores de pó são acionados pela inspiração e exigem um fluxo inspiratório mínimo, geralmente acima de 60 L/min, para disparo do mecanismo e desagregação das partículas do fármaco. Assim, dispositivos de pó não são recomendados para crianças menores de 6 anos e nos casos com sinais de insuficiência respiratória aguda mais grave[3,4,5,6]. Os idosos e pacientes com déficit cognitivo também podem ter dificuldade em usar dispositivos de pó. Esses grupos de pacientes se beneficiam do uso de medicamentos em spray associado ao uso de espaçador.

Além da farmacoterapia definida no PCDT-MS vigente, algumas diretrizes terapêuticas da asma, estabelecem ainda a inclusão de montelucaste como terapia adicional, nas etapas II a IV de tratamento da asma[1,3]. As evidências disponíveis, consideram que este fármaco é menos

CONSULTA PÚBLICA

efetivo que o corticoide inalatório no controle da asma[7], particularmente na redução das exacerbações e que são menos eficazes do que os LABAs quando adicionados a corticosteroides inalados como agente de segunda linha[8]. Entretanto, em crianças com idade inferior a 4 anos, a segurança e eficácia da utilização de LABA não está estabelecida e estes pacientes ainda apresentam maior dificuldade na execução de técnica inalatória. Nestas circunstâncias, o montelucaste combinado com CI poderá ser uma alternativa segura para melhorar o controle da asma principalmente em crianças com idade inferior a 6 anos [3,4].

Em virtude dos motivos explicitados anteriormente, a Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica considerou pertinente a manutenção do fornecimento via protocolo estadual da associação salmeterol + fluticasona 25+125mcg/dose aerossol para uso restrito a crianças entre 4 a 6 anos e idosos (acima de 60 anos) e do montelucaste sachê 4mg e comprimidos mastigáveis 4mg em crianças com idade inferior a 6 anos.

2 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

- J45.0 – Asma predominantemente alérgica
- J45.1 – Asma não alérgica
- J45.8 – Asma mista
- J45.9 – Asma não especificada

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes que apresentarem sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de asma em conformidade com o PCDT-MS, tendo sido excluídas outras causas de dispneia, sibilância ou tosse recorrente. A espirometria é o exame de função pulmonar preconizado para a avaliação dos indivíduos com suspeita de asma e deve ser utilizada a partir dos 5 anos de idade.

3.1. Para inclusão de salmeterol + fluticasona 25+125 mcg/dose aerossol:

O uso de salmeterol + fluticasona está restrito a paciente com diagnósticos de asma e que preenchem os critérios i ou ii, abaixo:

i. Crianças com idade entre 4 a 6 anos; **ou**
ii. Paciente com déficit cognitivo/motor ou idosos (acima de 60 anos) que não consigam fazer a técnica inalatória adequada com os dispositivos de inalação em pó seco, como aqueles utilizados para administrar o formoterol + budesonida.

3.2. Para inclusão de montelucaste de sódio 4mg comprimidos mastigáveis ou sachê:

O uso de montelucaste de sódio será destinado como terapia adicional de asma em crianças com idade entre 6 meses e 5 anos que não alcançam o controle adequado da asma com terapia isolada de CI

CONSULTA PÚBLICA

OBS₁: Em quaisquer das situações previstas acima, poderá ser solicitado avaliação presencial pela SESA a fim de garantir as reais necessidades dos pacientes e do uso dos recursos públicos.

4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo:

- Pacientes que não apresentarem documentos comprobatórios de diagnóstico de asma.
- Pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação aos fármacos **Salmeterol + Fluticasona** ou **Montelucaste** e demais componentes das formulações.

5 FÁRMACOS

- Salmeterol + Fluticasona 25+125mcg/dose, aerossol.
- Montelucaste 4 mg sachê e comprimidos mastigáveis.

5.1 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

- **Salmeterol + Fluticasona 25+125 mcg/dose, aerossol**:
  - Posologia: dois jatos de 12/12 horas, preferencialmente com espaçador valvulado.
  - Quantidade máxima mensal: 1 frasco.

- **Montelucaste 4 mg sachê:**
  - Um sachê por dia.
  - Quantidade máxima mensal: 31 sachês.

- **Montelucaste 4 mg comprimidos mastigáveis:**
  - Um comprimido por dia.
  - Quantidade máxima mensal: 31 comprimidos.

6 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS

- Documentos de identificação do paciente (Identidade, CPF e Cartão do SUS).
- Procuração para representantes de usuários (modelo disponível no site da Farmácia Cidadã).
- Receituário com prescrição médica e Laudo para Solicitação/Autorização de Medicamentos do Componente Especializado (LME) preenchido pelo médico alergista ou pneumologista.
- Termo de Responsabilidade e Esclarecimento para uso do medicamento solicitado (anexo 1).

CONSULTA PÚBLICA

- Formulário estadual para abertura de processos para Doenças Pulmonares Obstrutivas Asma (anexo 2).
- Espirometria somente para pacientes que solicitarem de salmeterol + fluticasona, exceto crianças até 5 anos de idade.

Obs.2: na impossibilidade de realização de espirometria deverá apresentar justificativa pormenorizada desta impossibilidade em relatório médico para avaliação.

7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento com broncodilatadores de longa duração, corticosteroide inalatório e antileucotrienos tem como finalidade controlar o processo inflamatório nas vias respiratórias e proporcionar broncodilatação para alcançar e manter o controle da doença e evitar riscos futuros (exacerbações, instabilidade da doença com internações frequentes, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento).

8 MONITORIZAÇÃO

No seguimento da asma e monitorização da eficácia do tratamento, a melhoria dos sintomas é parâmetro importante para avaliar a resposta à terapia. Exame de espirometria anual é necessário para monitoramento da função pulmonar.

O Montelucaste, em geral é considerado seguro, no entanto, a vigilância pós-comercialização dos efeitos adversos relatados inclui hiperatividade psicomotora (incluindo irritabilidade, agitação, comportamento agressivo, inquietação, tremor), distúrbios do sono, ideação suicida e convulsões. Tais efeitos são relatados em cerca de 16% das crianças com asma e, em geral ocorrem dentro de 2 semanas após o início da terapia. Nesse sentido, o FDA afirma que "os profissionais de saúde devem considerar a descontinuação desses medicamentos se os pacientes desenvolverem sintomas[9].

A continuidade do fornecimento dos medicamentos neste protocolo será avaliada mediante apresentação dos seguintes documentos.

- **Para Salmeterol + Fluticasona 25+125 mcg/dose, aerossol**:
  - **Laudo médico** com justificativa para manutenção do tratamento, descrevendo detalhadamente a evolução clínica do paciente com o medicamento, número de exacerbações, hospitalizações e a frequência de uso de broncodilatores de curta duração nos últimos 6 meses; **Periodicidade:** semestral
  - **Exames**: Espirometria acima de 5 anos de idade. **Periodicidade:** Anual.
    Obs.3: Caso seja necessário isenção do exame de espirometria deverá apresentar laudo médico justificando o motivo da impossibilidade de realização.

- **Para Monteolucaste 4mg comprimidos mastigáveis ou sachê:**
  - **Laudo médico** com justificativa para manutenção do tratamento, descrevendo detalhadamente a evolução clínica do paciente com o medicamento como por exemplo, número de exacerbações, hospitalizações, a frequência de uso de broncodilatores de curta duração nos últimos 3 meses e possíveis manifestação de sintomas neuropsiquiátricos; **Periodicidade:** trimestral no primeiro semestre, após semestral;

9 CRITÉRIO DE SUSPENSÃO - descontinuação

A manutenção ou suspensão do tratamento deve ser avaliada pela equipe médica assistente sempre considerando a relação risco/benefício para o paciente. O fornecimento dos medicamentos pela SESA/GEAF poderá ser suspenso:

i. Não apresentar resposta terapêutica após 90 dias do uso de montelucaste, comprovado por relatório médico que descreva evolução clínica do paciente, nos últimos 6 meses, contendo relato quantitativo dos seguintes parâmetros clínicos:
   a. Número de hospitalizações/internação em emergências
   b. Número de exacerbações
   c. Número de ciclos de corticoides orais realizados
   d. Frequência de uso de broncodilatores de curta duração
ii. Apresentar efeitos adversos neuropsiquiátricos com uso do montelucaste relatados em laudo médico.
iii. Paciente em uso de salmeterol + fluticasona com idade superior a 6 anos sem déficit cognitivo/motor documentado.
iv. Apresentar hipersensibilidade relacionada aos componentes da formulação;
v. Não apresentar os documentos solicitados pela GEAF/SESA conforme protocolo;

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão, exclusão e suspensão estabelecidos neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das quantidades prescritas e dispensadas. A prescrição médica deve ser emitida por médico alergista ou pneumologista.

11 REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**: asma. Brasília: MS, 2021.
2. MARQUES, C.P.C. et al. Epidemiologia da asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. **Research Society and development**, v. 11, n.8, 2022.
3. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA).** Maio, 2022.Disponível em https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf . Acesso em 01 set 2022.
4. PIZZICHINI, M.M.M.; CARVALHO-PINTO, R.M.; CANCADO, J.E.D., et al. Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. **J Bras Pneumol**., v. 46, n.1,2020.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

5. TOOGOOD, J.H.; WHITE, F.A.; BASKERVILLE, J.C. et al. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. **J Allergy Clin Immunol**, v.99, n.2, 1997.
6. BUSSE, W.W.; CHERVINSKY, P.; CONDEMI, J.; et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 101, n 4 pt1, 1998.
7. CHAUAN, B.F.; DUCHARME, F.M.. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. **Cochrane Database Syst Rev**., v.?, n.5, maio,2012.
8. PEARLMAN D.S.; van ADELSBERG, J.; PHILIP, G., et al.. Onset and duration of protection against exerciseinduced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v.97, n.1, 2006.
9. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Singulair (montelukast): FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair): advises restricting use for allergic rhinitis. Disponível em: https://www.fda.gov/media/135840/download . Acesso em: 6 set. 2022.

CONSULTA PÚBLICA

SUS

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FARMÁCIA CIDADÃ ESTADUAL

ANEXO 1

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
MONTELUCASTE E SALMETEROL + FLUTICASONA

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou do seu representante legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, advertências, contra-indicações, potenciais efeitos adversos, riscos e recomendações relacionados ao uso de **salmeterol + fluticasona e montelucaste**, indicado para o tratamento da Asma.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo (a) médico (a) _____ (nome do (a) médico (a) que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o (s) medicamento (s) que passo a receber pode (m) trazer os seguintes benefícios:
- controle dos sintomas;
- melhora da qualidade de vida;
- normalização ou estabilização da função pulmonar.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

Advertências e contraindicação:

- efeitos adversos do **formoterol** e **salmeterol**: ansiedade, agitação, insônia, náuseas, vômitos, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de cabeça, diminuição dos níveis de potássio no sangue, tremores, palpitações, tosse, respiração curta, alergias de pele, alteração do paladar, secura da boca, dor muscular, reações alérgicas de pele, problemas no coração, aumento ou diminuição intensa da pressão arterial, inchaço dos pés e mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar, insônia, depressão, dor de dente, alteração do ciclo menstrual e problemas de visão;

- efeitos adversos do **montelucaste de sódio**: os efeitos adversos mais comuns incluem: dor de cabeça e nas articulações, edema, agitação e inquietação, dor no peito, tremores, boca seca e vertigem. Sintomas associados a alergia (incluindo anafilaxia, angioedema e urticária), além de tosse e congestão podem ocorrer com menos freqüência. As alterações de humor e comportamento têm sido relatadas raramente. Você deve informar ao seu médico ou ao farmacêutico, sempre que usar outros medicamentos junto com montelucaste como a prednisona, anticonvulsivos e medicamentos para diabetes;

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do (s) seguinte (s) medicamento (s):
( ) montelucaste
( ) salmeterol + fluticasona

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ **Assinatura do paciente ou do responsável legal**		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Data:___/___/____ _____ **Assinatura e carimbo do médico**		

CONSULTA PÚBLICA

SUS

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
GERÊNCIA ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FARMÁCIA CIDADÃ ESTADUAL

ANEXO 2

FORMULÁRIO PARA ABERTURA DE PROCESSO PARA DOENÇAS PULMONTARES OBSTRUTIVAS ASMA E DPOC

Paciente: _____ Idade: _____ Sexo: ( ) M ( ) F

- Os processos serão avaliados com base nos critérios do PCDT de DPOC e Asma do Ministério da Saúde, Critérios de Uso de Tiotrópio da SESA-ES e Diretrizes Terapêuticas para manejo da Asma não controlada da SESA-ES;
- Nos casos de preenchimento incompleto, este formulário será devolvido para adequação e posterior avaliação.
- Este formulário não isenta a avaliação presencial, necessária em casos específicos.

1. Diagnóstico (CID-10): Asma: J45.0 ( ) J45.1 ( ) J45.8 ( ) J45.9 ( ) DPOC: J44.0 ( ) J44.8 ( ) J44.9 ( )

2. Doenças respiratórias associadas:

Não ( ) Bronquiectasias ( ) Sequelas de Tuberculose ( ) Outras ( ) Especificar:_____

3. Fatores de exposição: Não ( ) Tabagismo atual ( ) - Anos/maço: _____ Ex-tabagista ( ) - Anos/maço: _____ Fogão a lenha ( ) - Tempo: _____ Outros ( ) Especificar: _____

4. Exacerbações da doença no <u>último ano:</u> Nenhuma ( ) Uma ( ) Duas ou mais ( )

4.1. Medicamentos utilizados no tratamento das exacerbações: Corticoides sistêmicos ( ) Antibióticos ( )

5. Exame radiológico do tórax: Não realizou ( ) Realizou, sem alterações ( ) Realizou, com alteração ( ) _____

6. Tratamentos utilizados previamente:

Medicamento	Posologia	Tempo de uso	Resposta	
			Satisfatória	Insatisfatória
Beclometasona, budesonida ou equivalente				
Formoterol+budesonida, salmeterol+fluticasona ou equivalente				
Salbutamol ou fenoterol				
Formoterol, Salmeterol ou equivalente				
Tiotrópio ou equivalente				
Montelucaste				
Outros				

7. Espirometria realizada em: ___ / ____/ _____ Se não foi possível realizar o exame, justificar o(s) motivo(s) em laudo médico.

*Obrigatório anexar laudo de espirometria realizada seguindo as Diretrizes vigentes para Testes de Função Pulmonar da SBPT[1].

8. <u>Apenas para pacientes com diagnóstico de DPOC</u>:

- **Grau de dispneia (mMRC):**
  ( ) **Grau 0**- Falta de ar ao realizar exercício intenso.
  ( ) **Grau 1**- Falta de ar ao apressar o passo, ao subir um lance de escadas ou ao subir uma ladeira leve.
  ( ) **Grau 2**- Andar mais devagar que pessoas da mesma idade ou precisar parar para respirar quando anda no próprio passo.
  ( ) **Grau 3**- Parar para respirar antes de andar 100 metros ou após alguns minutos.
  ( ) **Grau 4**- Não sair de casa devido à falta de ar.

9. <u>Apenas para prescrição de imunobiológico em paciente com asma grave, anexar, além do laudo da espirometria:</u>

- Teste de Controle de Asma - ACT - do mês anterior a prescrição;
- Laudo de exame de imagem do tórax (radiografia em PA e Perfil ou tomografia computadorizada);
- Para Omalizumabe: Hemograma, IgE total e IgE específica ou teste cutâneo de leitura imediata.
- Para Mepolizumabe: Hemograma.

_____, ____/____/_____ _____

Carimbo e Assinatura do Médico prescritor

1.PEREIRA, C. A. C. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, supl. 3, 2002.