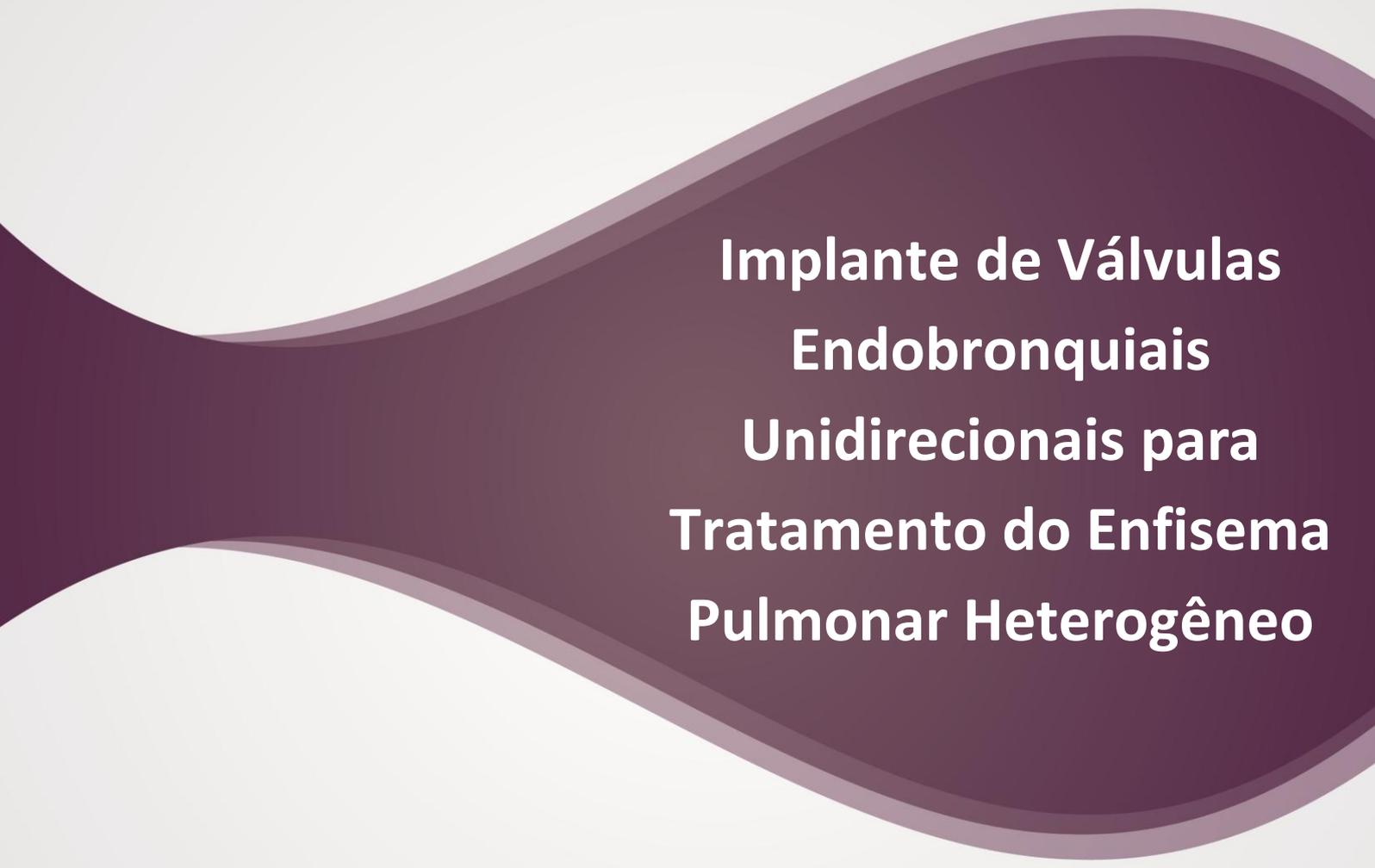


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

A large, decorative, wavy purple shape that frames the title text. It has a gradient from light purple to dark purple and a subtle shadow effect.

Implante de Válvulas Endobronquiais Unidirecionais para Tratamento do Enfisema Pulmonar Heterogêneo

Setembro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 122

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/conitec -> CONITEC

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de pareceres conclusivos para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

(SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário são submetidos à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	4
2.	A DOENÇA.....	6
3.	A TECNOLOGIA	11
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	13
5.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	14
6.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	26
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	27
9.	CONSULTA PÚBLICA	28
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	28
11.	DECISÃO.....	28
12.	REFERÊNCIAS	29

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Válvulas endobronquiais unidirecionais implantadas através de broncoscopia. Referência: Válvula Endobronquial - ZEPHYR EBV®.

Indicação: Tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo associado à ventilação colateral reduzida.

Demandante: Hospital das Clínicas de Porto Alegre, RS – Brasil.

Contexto: O enfisema, que se encaixa dentro do espectro de Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (DPOC), é caracterizado pela destruição do tecido alveolar e pela fragilidade estrutural provocada por elastólise e obstrução de vias aéreas, por sua vez provocada por perda de sustentação ou por alterações inflamatórias nas paredes das vias aéreas¹. A limitação de fluxo aéreo é progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal do pulmão a partículas ou gases nocivos, dentre os quais 75% são provenientes do tabagismo^{2,3}. A lesão nos tecidos pulmonares causa uma diminuição de elasticidade, hiperinsuflação progressiva e aprisionamento de ar, sendo essas as consequências mais devastadoras do enfisema^{2,4,5}. Em consequência disso, ocorre comprometimento da capacidade de exercício por conta do aumento do tamanho do pulmão, que atinge um volume que impede sua expansão e funcionamento adequados na caixa torácica⁶, e perda de qualidade de vida. Do ponto de vista terapêutico, os medicamentos broncodilatadores apresentam resposta limitada nessa doença⁵ e, tendo em vista que o maior objetivo do tratamento do enfisema é reduzir o ar aprisionado, várias abordagens terapêuticas invasivas ganharam destaque na investigação científica⁴. No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), existem três formas de tratamento para pacientes com enfisema pulmonar: tratamento clínico, tratamento cirúrgico e o transplante pulmonar. A Cirurgia Redutora do Volume Pulmonar (CRVP) é o procedimento de escolha a ser comparado ao método proposto pelo demandante, ou seja, o implante broncoscópico de válvulas endobronquiais unidirecionais.

Pergunta: O implante broncoscópico de válvulas endobronquiais unidirecionais é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento não cirúrgico do enfisema pulmonar heterogêneo, quando comparado à Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar (CRVP)?

Discussão: Os demandantes discutem sobre a segurança e viabilidade da inserção de válvulas nos pulmões, bem como, possível efetividade em portadores de enfisema grave, com base na análise dos estudos apresentados, e usam o argumento de que o procedimento é seguro em curto prazo, além de promover melhora na função pulmonar e na qualidade de vida. No entanto, essas evidências incluem dados de pacientes que tiveram, ou não, avaliação de ventilação colateral, a qual especialistas aconselham como fundamental para a seleção do tratamento atualmente¹². As evidências de segurança em curto prazo são adequadas, mas evidências de segurança em longo prazo ainda são insuficientes. Considerando-se resultados relacionados à efetividade da tecnologia, baseando-se em desfechos secundários como provas de função pulmonar, resistência a exercício físico e qualidade de vida, os achados decorrem de estudos, em sua maioria observacionais, sem grupos de comparação independentes, gerando muito baixa evidência (GRADE). Além disso, poucos ensaios clínicos randomizados foram realizados. Nenhum tipo de análise econômica, apesar de possível, foi apresentado pelos demandantes. Em todos os estudos citados na proposta, e em outros estudos analisados, o número de válvulas implantadas por paciente variou de quatro a oito, número acima do “sugerido” na proposta (três), o que elevaria ainda mais o custo previsto, considerando-se que cada válvula tem um valor estimado de R\$ 27.900,00.

Recomendação da CONITEC: Na 23ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 12 e 13/03/2014, o plenário não recomendou a incorporação da válvula endobronquial ZEPHYR unidirecionais para o tratamento de enfisema pulmonar heterogêneo associado à ventilação colateral reduzida.

Consulta Pública: A consulta pública foi realizada do dia 25/04 ao dia 16/05/2014. Não foram recebidas contribuições durante a consulta pública. Sendo assim, a CONITEC manteve a recomendação anteriormente dada.

Deliberação Final: Na 26ª reunião da CONITEC, realizada no dia 09/06/2014, o plenário não recomendou a incorporação da válvula endobronquial ZEPHYR unidirecional para o tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo associado à ventilação colateral reduzida. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 92/2014.

Decisão: Portaria nº 33, de 26 de setembro de 2014. Torna pública a decisão de não incorporar o implante de válvulas endobronquiais unidirecionais para o tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

2. A DOENÇA

2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A DPOC é caracterizada por inflamação crônica nas vias aéreas, no parênquima e na vasculatura do pulmão. O processo inflamatório desencadeado a partir de estímulos nocivos é composto principalmente por macrófagos, linfócitos T e neutrófilos. Uma variedade de mediadores são liberados, entre eles leucotrienos (LTB-4), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa, que juntos sustentam a inflamação neutrofílica e danificam as estruturas pulmonares. A agressão externa provoca a ativação de diferentes mecanismos inflamatórios, dos quais participam proteases e oxidantes, que geram inflamação crônica com consequente alteração da arquitetura pulmonar, manifestando-se com obstrução das vias aéreas, declínio da função pulmonar e destruição tecidual. Evidências recentes apontam para a possibilidade de que o estresse oxidativo e a inflamação também estejam envolvidos no desenvolvimento das alterações sistêmicas da doença. Clinicamente, a repercussão dessas alterações nas vias aéreas acarreta bronquite crônica, a qual é clinicamente representada por hipersecreção mucosa e tosse produtiva. A destruição no parênquima pulmonar causa tipicamente o enfisema centrolobular. Isso também envolve as alterações das pequenas vias aéreas, como dilatação e destruição dos bronquíolos respiratórios. As consequências são aprisionamento aéreo e hiperinsuflação pulmonar, responsáveis pela dispneia³. Assim, as alterações das vias aéreas e do parênquima pulmonar contribuem para a instalação da limitação ao fluxo aéreo, caracterizada pelos valores do VEF1 aferidos à espirometria forçada, índice que

se tem mostrado útil na caracterização funcional da doença. Entretanto, as alterações do VEF1 não representam por si só as complexas manifestações clínicas da DPOC¹⁷.

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade do mundo, representando diferentes doenças que exigem distintas intervenções terapêuticas. Além disso, existem várias definições para a mesma¹⁸. A *American Thoracic Society* (ATS)¹⁹ define DPOC como “uma doença caracterizada pela presença de limitação do fluxo aéreo devido à bronquite crônica ou enfisema. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva, pode ser acompanhada por hiper-reatividade das vias aéreas e parcialmente reversível.” A *European Respiratory Society* - ERS²⁰ define-a como “Redução máxima de fluxo respiratório forçado e lento esvaziamento dos pulmões. É lentamente progressiva e geralmente irreversível aos recursos médicos atualmente disponíveis”. Já a Iniciativa Global para DPOC (GOLD)³, classifica-a como “uma doença caracterizada pela limitação do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. A limitação ao fluxo aéreo é geralmente progressiva e associada com uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos”.

Diante das diferentes diretrizes, conceitos, classificação da limitação do fluxo aéreo e da gravidade da doença, existe uma grande variação de resultados obtidos nos estudos de prevalência da DPOC no mundo. Assim, não se conhece a real prevalência da DPOC em nosso meio, considerando que a maioria dos dados disponíveis é imprecisa e subestimada, pois a coleta dele é difícil e dispendiosa. Geralmente, a doença não é diagnosticada, até ser clinicamente aparente e moderadamente grave².

Nos Estados Unidos, inicialmente, a prevalência da DPOC era definida somando-se o número de indivíduos que confirmassem a presença de bronquite crônica e enfisema. Atualmente, os melhores dados de prevalência de DPOC nos EUA referem-se ao estudo denominado NHANES III, o qual foi realizado entre 1988 e 1994. A prevalência estimada em indivíduos com idade entre 25 e 75 anos foi de 6,9% para DPOC leve e, de 6,6% para DPOC moderada.

Observa-se uma carência de estudos epidemiológicos de prevalência sobre DPOC no Brasil. O primeiro estudo de base populacional encontrado na literatura brasileira mostra uma prevalência de bronquite crônica em adultos acima de 40 anos em Pelotas/RS, de 12,7% (IC 95% de 10,6 a 14,7%)²¹. Os melhores dados de prevalência obtidos até o momento são referentes aos questionários de sintomas, os quais

permitem estimar a DPOC em adultos maiores de 40 anos em 12% da população, ou seja, 5.500.000 indivíduos. Dados preliminares do Estudo PLATINO, realizado pela ALAT (Associação Latino-Americana de Tórax), na cidade de São Paulo, revelam que a prevalência da DPOC varia de 6 a 15,8% na população com idade igual ou superior a 40 anos, equivalente a 2.800.000 a 6.900.000 indivíduos com DPOC²². A prevalência menor é encontrada quando se utiliza a relação VEF1/CVF inferior a 0,70 e o VEF1 inferior a 80% do previsto como critérios de diagnóstico e, a maior, quando se utiliza somente a relação VEF1/CVF inferior a 0,70²³. No mesmo estudo PLATINO, observou-se uma prevalência de DPOC de 7,8% no México e 19,8% no Uruguai²².

Ademais, no Brasil, houve um aumento do número de óbito por DPOC nos últimos anos em ambos os sexos. A mortalidade passou de 7,88/100.000 habitantes na década de 1980, para 19,04/100.000 habitantes na década de 1990, observando crescimento de 340%. A DPOC, em 2003, foi a quinta maior causa de internamento no sistema público de saúde do Brasil, em maiores de 40 anos, com 196.698 internações e gasto aproximado de 72 milhões de reais²³.

Em muitos estudos, o sexo masculino e a idade são apontados como fatores de risco para bronquite crônica e enfisema¹⁸. Um estudo realizado em Pelotas/RS mostrou um risco duas vezes maior para bronquite crônica no sexo masculino. No entanto, na análise multivariada, após ajustes para as variáveis hábito de fumar, história ocupacional e outros fatores de confusão, o risco para bronquite crônica tornou-se igual para homens e mulheres²¹. Contudo, não se encontram na literatura dados que mostrem que o sexo masculino ou a idade avançada, isoladamente, ocasionem maior risco para DPOC, a não ser pelo fato de que tais pessoas estão mais expostas a determinados fatores de risco. Dessa forma, esse efeito desaparece ao ser ajustado para as demais variáveis de confusão¹⁸.

Os custos diretos da DPOC estão relacionados com o seu diagnóstico e prognóstico. Os custos indiretos são referentes às limitações geradas pela doença, pelo absenteísmo do doente no ambiente de trabalho, mortalidade prematura e, também, gastos com cuidadores. Ao serem comparados entre os países para os quais existem dados disponíveis, os custos médicos para DPOC são bem semelhantes. Ajustados para o valor do dólar americano em 1993, o custo per capita é de \$65 no Reino Unido, \$60

na Suécia e 87 dólares nos EUA. Aproximadamente, 75% dos gastos relacionados à DPOC são empregados nas complicações da doença e nas internações hospitalares²⁴.

A relação entre tabagismo e DPOC corresponde diretamente ao tempo de exposição a partículas e gases nocivos e à carga tabagística. Isoladamente, o tabagismo representa a principal causa de DPOC devido à ação direta de gases sobre a estrutura pulmonar, interferindo nos mecanismos de defesa da árvore traqueobrônquica, alterando a relação proteases *versus* antiproteases e causando estresse oxidativo. Outras causas dessa doença são: exposição a gases e poeiras ocupacionais, irritantes químicos e fumaça de lenha e infecções respiratórias graves na infância².

2.2 Tratamento recomendado

Os objetivos terapêuticos em pacientes com DPOC são direcionados a aliviar parte da obstrução das vias aéreas que é reversível; controlar a tosse e a produção de secreções; eliminar e evitar as infecções das vias aéreas; aumentar a tolerância ao exercício ao máximo permitido pelo nível individual de déficit fisiológico; controlar as complicações médicas, como hipoxemia arterial e problema cardiovasculares; evitar o fumo e outros irritantes das vias aéreas e aliviar a ansiedade e a depressão²⁵. As modalidades de tratamento para DPOC consistem em terapia com broncodilatadores, corticóides inalatórios, antibióticos, oxigenoterapia, ventilação mecânica e intervenção cirúrgica²³. A cessação do tabagismo é o mais simples e efetivo modo para redução do risco de DPOC e interrupção de sua progressão². Quando o tratamento medicamentoso máximo não é suficiente para compensar o quadro de doença brônquica a que costuma estar associado, a alternativa médica que resta é o treinamento físico para melhorar a eficiência dos músculos respiratórios e acessórios, reduzir o consumo de oxigênio e aumentar a tolerância à dispneia (conhecida como reabilitação respiratória). Enquanto os pacientes com predominância do componente de bronquite crônica são passíveis de um maior número de opções terapêuticas, aqueles com predomínio de enfisema têm, na reabilitação respiratória e nos cuidados nutricionais, os maiores recursos de manejo clínico. Há muito se busca alternativas para o tratamento de pacientes com enfisema, em função dessas limitações ao tratamento clínico.

A abordagem terapêutica invasiva vem merecendo um papel destacado na investigação científica do tratamento do enfisema pulmonar desde os primórdios dos procedimentos cirúrgicos. Assim, respeitando os princípios fisiopatológicos da doença, várias tentativas foram e vêm sendo testadas para melhorar a performance da função pulmonar, configurando, nesse sentido, um tratamento clínico de DPOC bem padronizado por consensos nacionais e internacionais. A cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP) e o transplante de pulmão são as alternativas de tratamento cirúrgico para o enfisema pulmonar grave.

O tratamento cirúrgico da DPOC por meio da CRVP é paliativo e consiste na remoção de 20% a 30% de cada pulmão²⁶. Há evidências de bons resultados apresentados, como redução da hipoxemia e da dependência de oxigênio, redução da retenção de gás carbônico, melhora da qualidade de vida e da capacidade de realizar exercícios por parte dos pacientes, além de baixa taxa de mortalidade²⁸. No entanto, a sua aplicação é limitada pela alta morbidade pós-operatória e os critérios de seleção rigorosos que excluem efetivamente muitos pacientes²⁶. Esse procedimento é avaliado como a única forma de tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) capaz de melhorar significativamente os parâmetros da espirometria²⁷.

O enfisema representa a mais frequente das indicações atuais de transplante pulmonar, sendo responsável por 55% de todos os casos. Os critérios de seleção são rígidos e os resultados obtidos guardam a mais estreita relação com a observância dos mesmos⁴. São indicações gerais de transplante de pulmão: paciente portador de pneumopatia terminal, com severa limitação funcional, expectativa de vida menor do que dois anos, sem alternativas terapêuticas, sem comorbidades, com idade menor que 65 anos, com adequada condição psicossocial e familiar e boa motivação para viver²⁹.

Pesados os prós e os contras da CRVP clássica e do transplante pulmonar, e considerando-se que acumuladamente essas indicações não beneficiam mais que 20% dos enfermos graves, outras alternativas terapêuticas que reduzem a hiperinsuflação pulmonar começaram a ser propostas. Pacientes com enfisema severo e predomínio de doença em lobos superiores, sem outras comorbidades e broncopatias significativas, podem ser tratados com válvulas brônquicas unidirecionais, com a intenção de promover a redução de volume pulmonar, por via endoscópica, ou seja, uma via menos invasiva⁴.

3. A TECNOLOGIA

A tecnologia aqui proposta para o tratamento do enfisema grave, forma heterogênea, possui registro nº 8015901001 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)³⁰ desde 2008. Consiste no implante permanente, via broncoscópica, de válvulas unidirecionais. Essas válvulas são projetadas para controlar o fluxo de ar a fim de melhorar a função pulmonar em pacientes com enfisema heterogêneo e/ou reduzir escapes de ar.

O uso das válvulas endobronquiais, usualmente, retira os pacientes com grave disfunção pulmonar do suporte respiratório (entubação endotraqueal/ assistência ventilatória), melhorando de forma muito significativa sua qualidade de vida. Esses são os doentes que não apresentam condições cirúrgicas para o transplante pulmonar. Por outro lado, permite condições de espera para aqueles doentes que aguardam o transplante pulmonar, obviamente, quando indicado.

A Válvula Endobronquial ZEPHYR™ (ZEPHYR-EBV) é uma prótese endobronquial destinada a controlar o fluxo de ar. O dispositivo consiste numa válvula "*duckbill*" (em formato de bico de pato) unidirecional, de silicone, fixa num retentor autoexpansível de Nitinol (liga de Níquel-Titânio) coberto com uma membrana de silicone. É implantada no brônquio alvo, utilizando um cateter introdutor flexível que é guiado até o brônquio destinatário através da inserção do mesmo pelo canal de broncoscópico adulto. Perante a indicação de redução do ar preso, a Válvula Endobronquial ZEPHYR™ (ZEPHYR EBV) permite que o ar distal seja ventilado do segmento pulmonar isolado durante a exalação, mas não permite que o ar volte a entrar nesta região durante a inalação. A cada ciclo de respiração, a quantidade de ar no segmento pulmonar alvo é reduzida (pneumoredução). A Válvula Endobronquial ZEPHYR™ (ZEPHYR EBV) foi projetada para servir de implante permanente, no entanto, a tecnologia requer capacitação e habilitação para seu uso, sendo de oito horas a carga horária média estimada para capacitação, considerando que o pneumologista ou o cirurgião torácico tenham especialização e área de atuação em Endoscopia Respiratória pela Associação Médica Brasileira - AMB e pelo Conselho Federal de Medicina - CFM, respectivamente. Para realização do implante da válvula, devem estar envolvidos os seguintes

profissionais: pneumologista e/ou cirurgião torácico com área de atuação em Endoscopia Respiratória.

O risco específico associado ao uso do implante valvular, de redução de volume pulmonar bronquial, inclui os seguintes efeitos: exacerbação da bronquite em até 17% dos pacientes (risco limitado aos primeiros três meses do implante); pneumonia (infecção pulmonar); hemoptise e pneumotórax em até 16% dos casos.

Tipo: Válvula Endobronquial ZEPHYR (ZEPHYR™ EBV)

Nome comercial: Válvula Endobronquial - ZEPHYR (ZEPHYR™EBV)

Fabricante: *Pulmonx, Inc*

Indicação aprovada na Anvisa: A Válvula Endobronquial ZEPHYR (ZEPHYR™ EBV) é uma válvula implantável, projetada para controlar o fluxo de ar, a fim de melhorar a função pulmonar em pacientes com enfisema grave e/ou reduzir vazamentos de ar.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes com enfisema pulmonar de grau avançado, do tipo heterogêneo e com estimativa de ventilação colateral interlobar escassa, quando o tratamento clínico não apresenta resultados satisfatórios (pacientes com risco de suporte respiratório). Esses pacientes podem estar em fila de transplante pulmonar ou não.

Observação: são implantadas, no mínimo, três válvulas por paciente.

Contraindicações: A Válvula Endobronquial ZEPHYR (ZEPHYR™ EBV) é contraindicada nos casos de: Pacientes para quem os procedimentos broncoscópicos estejam contraindicados; Pacientes que apresentem evidência de infecção ativa nos pulmões; - Pacientes com alergias conhecidas ao nitinol (liga de Níquel-Titânio) ou silicone.

Se o paciente estiver sendo tratado conforme um protocolo de ensaio clínico da Pulmonx, Inc., os critérios de elegibilidade descritos no plano de investigação devem ser respeitados.

Precauções: A Válvula Endobronquial ZEPHYR (ZEPHYR™ EBV) deve ser utilizada com cuidado e somente após uma avaliação metódica, em pacientes com: transplante pulmonar anterior; LVRS (cirurgia de redução do volume pulmonar); esternotomia mediana ou lobectomia; insuficiência de alfa-1 antitripsina;

insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio recente; bolhas grandes na área não visada do pulmão e FEV1 (volume respiratório forçado no 1º minuto) <15% do valor previsto.

Eventos adversos: Pneumotórax é a complicação mais frequente (15 a 20%).

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto pelo demandante para a incorporação
Conjunto de Válvulas Endobronquiais	R\$ 27.900,00/por válvula

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Brasil.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas por membros do Corpo Clínico (em epígrafe) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brasil) sobre eficácia, segurança, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário do implante broncoscópico de válvulas unidirecionais (Válvula Endobronquial – ZEPHYR™ EBV®) para tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde. Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes portadores de enfisema pulmonar heterogêneo
Intervenção (tecnologia)	Implante broncoscópico de válvulas unidirecionais (Válvula Endobronquial - ZEPHYR EBV®).
Comparação	Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar (CRVP)

Desfechos (Outcomes)	Melhoria nos testes de avaliação do VEF1 (Volume expiratório forçado cronometrado de primeiro segundo), no TC6 (Teste da Caminhada 6 minutos) e na SGRQ (Qualidade de vida segundo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória).
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente. A maioria dos estudos apresentados foi do tipo observacional do tipo antes-depois, descritos na forma de série de casos.

Pergunta: O uso do implante broncoscópico da válvula unidirecional (ZEPHYR™EBV) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com enfisema pulmonar heterogêneo quando comparado à Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar (CRVP)?

5. EVIDÊNCIA CLÍNICA

O demandante apresentou descrição de estudos e relatos de experiências como suporte às evidências científicas sobre a tecnologia em questão (eficácia, efetividade e segurança). Os artigos, a seguir relacionados, referem-se a publicações de 2001 (estudos de fase I), publicações entre 2001 e 2009 (estudos de fase II) que foram avaliadas e consideradas metodologicamente apropriadas pelo Instituto Nacional para Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE) em 2009, fato que levou a aprovação do seu uso no Reino Unido. Também foram inclusos pelo demandante estudos realizados entre 2010 e 2012 (estudos de fase III), os quais são todos randomizados, evidenciam resultados favoráveis e configuram o resumo da literatura disponível até o momento.

5.1 Estudos Fase I

-The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. (Snell et al., 2003)⁷. **Comentários:** o objetivo deste estudo foi investigar a segurança e a viabilidade do implante de válvulas endobronquiais em pacientes com enfisema. Dez pacientes com idade entre 51-69 anos foram tratados com 4 a 11 válvulas e não apresentaram complicação maior nos primeiros 30 dias. Três pacientes apresentaram exacerbação da DPOC, um paciente apresentou pequeno pneumotórax assintomático e um paciente apresentou pneumonia em lobo inferior. Quatro pacientes tiveram melhora clínica com redução da dispneia. Em conclusão, os autores afirmam que as próteses endobrônquicas foram implantadas de forma confiável e com segurança. Trata-se aparentemente de um relato de série de casos, pois, não houve grupo de comparação, logo é um estudo descritivo (não analítico) e por isso com baixo poder de inferência, fornecendo evidência muito baixa (*GRADE*: estudo observacional, falta de padrão de referência para comparabilidade, indirectividade, imprecisão, ausência de randomização com consequente viés de seleção) e recomendação incerta – fraca a favor da tecnologia (*GRADE*: não há comparação entre grupos ou entre tecnologias). Os próprios resultados mostram isso – apesar e considerando-se o baixo tamanho amostral, apenas 40% dos pacientes apresentaram melhora, sendo que 50% apresentaram alguma complicação e até piora do quadro (30% deles pioraram a doença).

5.2 Estudos Fase II

Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. (Yim et al., 2004). **Comentários:** Foi determinada a viabilidade, segurança e eficácia em curto prazo da colocação de uma válvula endobrônquica em segmentos broncopulmonares como uma alternativa para redução de volume pulmonar. Realizou-se a implantação das válvulas em 21 pacientes com enfisema e obteve-se como resultado melhora no grau de dispneia. Por fim, o estudo evidenciou que o implante de válvula endobrônquica é um procedimento seguro, com melhorias significativas em curto prazo no estado funcional, na qualidade de vida e alívio da dispneia. Trata-se de ensaio clínico tipo antes-depois

(descritivo), não analítico (sem grupo de comparação independente), no qual apenas 20 pacientes tiveram acompanhamento completo, sendo que em seis pacientes foram observados pneumotórax imediatamente ou poucos dias após o procedimento. As comparações de parâmetros (desfechos) foram feitas intragrupo (antes e após a implantação das válvulas). Para a maioria dos desfechos estudados (volumes respiratórios e medidas de qualidade), houve melhora estatisticamente – mas não clinicamente – significativa. Diante da análise dos resultados, conclui-se que o mesmo oferece nível de evidência baixo (*GRADE*: estudo observacional, falta de padrão de referência para comparabilidade, indirectividade, imprecisão, ausência de randomização com conseqüente viés de seleção) e grau de recomendação inconclusivo- fraca a favor da tecnologia (*GRADE* – não há grupo de comparação independente).

Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. (Hopkinson et al., 2005)⁸. **Comentários:** O objetivo foi investigar o efeito da válvula endobrônquica na capacidade de exercício em 19 pacientes com enfisema e relacioná-lo com mudanças na hiperinsuflação dinâmica. Não houve complicações imediatas relacionadas ao procedimento em si, no entanto, dois pacientes desenvolveram pneumotórax: um por dois dias, que exigiu drenagem intercostal, e um por 4 semanas. Não houve episódios de pneumonia obstrutiva. Cinco pacientes tiveram uma piora transitória dos sintomas no período logo após o procedimento e foram tratados com antibióticos orais. Os autores concluem que a colocação de válvula endobrônquica pode melhorar os volumes pulmonares e transferência de gás em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e prolongar o tempo de exercício, reduzindo a hiperinsuflação dinâmica.

Trata-se de um ensaio clínico tipo antes-depois (estudo descritivo), não analítico (sem grupo de comparação padrão [independente]), no qual apenas 19 pacientes foram estudados, sendo observada a ocorrência de pneumotórax e piora transitória dos sintomas de DPOC. Os resultados são inconclusivos.

Trata-se de um ensaio clínico tipo antes-depois (estudo descritivo), não analítico (sem grupo de comparação padrão [independente]), no qual apenas 19 pacientes foram estudados, sendo observada a ocorrência de pneumotórax e piora transitória dos sintomas de DPOC. Os resultados são inconclusivos.

Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. (Oliveira et al., 2006)⁹.

Comentários: estudo longitudinal realizado no Brasil, no qual 19 pacientes com enfisema heterogêneo foram acompanhados por 24 meses. Foram observadas algumas complicações pós-cirurgia. Um paciente desenvolveu pneumotórax 48 horas após o procedimento e, três dias após a drenagem de tórax, como o pulmão ainda não tinha reexpandido, a válvula inserida foi removida. Outro paciente apresentou hipersecreção brônquica e, com a piora do quadro clínico, teve as válvulas removidas. Um terceiro paciente permaneceu internado por quatro dias devido a broncoespasmo. Os autores concluem que o tratamento de enfisema heterogêneo grave por meio do implante de válvulas caracteriza um procedimento seguro, potencialmente reversível, associado a um baixo índice de complicações e nenhuma mortalidade. Além disso, segundo os autores, o procedimento promove uma melhoria transitória, mas significativa, na qualidade de vida, medida pelo o SGRQ (Qualidade de vida segundo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória) e o índice BODE multidimensional. Trata-se de um ensaio clínico (não analítico), do tipo antes-depois e descritivo, sem grupo de comparação padrão (independente), no qual, por 24 meses foram acompanhados apenas 19 pacientes pós implantação das válvulas endobronquiais. Um paciente foi excluído inicialmente da análise, conseqüente à retirada das válvulas, e apenas cinco pacientes tiveram seguimento completo de 24 meses. Quatorze pacientes foram acompanhados por apenas seis meses. Os desfechos foram relacionados aos testes de função pulmonar, bem como medidas de Po₂ PaCo₂, sendo realizadas comparações tipo antes e depois aos 30 e 180 dias. Diferenças estatisticamente significantes foram encontradas apenas após 30 dias pós procedimento. Aos seis meses, as diferenças nos desfechos não foram observadas. Por se tratar de estudo descritivo, não analítico, com tempos de acompanhamento diferentes e ausência de análise de subgrupos, bem como falta de grupo de comparação, o estudo em questão oferece evidência muito baixa com recomendação fraca em favor da tecnologia (*GRADE*).

Bronchoscopic Lung Volume Reduction For End-Stage Emphysema: Report On The First 98 Patients free TO VIEW. (Wan et al., 2006)¹⁰.

Comentários: refere-se a primeira experiência multicêntrica sobre o tratamento da fase final do enfisema usando a válvula endobrônquica (EBV). Conduzido em sete

países e realizado acompanhamento de noventa e oito pacientes durante um período de 20 meses. Houve oito complicações graves, incluindo uma morte. Trinta pacientes apresentaram outras complicações, incluindo 17 exacerbações da DPOC e cinco pneumonias em lobos não tratados. Pacientes tratados de forma unilateral mostraram uma tendência de melhora maior do que aqueles tratados bilateralmente. Uma tendência semelhante para a melhora dos sintomas foi observada em pacientes que tiveram um lobo inteiro tratado em comparação com aqueles com apenas um ou dois segmentos broncopulmonares. Em conclusão, o estudo sugere evidências que o progresso da função pulmonar e a tolerância ao exercício podem ser obtidos em pacientes com enfisema usando EBV. Por fim, ressaltam que futuros esforços devem ser direcionados para determinar a forma de selecionar os pacientes que se beneficiariam mais a partir deste procedimento e melhorar a estratégia de tratamento endobrônquico. Trata-se de um estudo descritivo (não analítico), compatível com ensaio clínico do tipo antes-depois, multicêntrico, sem grupo de comparação padrão (independente), no qual as diferenças observadas nos parâmetros avaliados (testes de função pulmonar) foram testadas antes e após a intervenção. Um dos tópicos dos resultados é inadequadamente intitulado “Eficácia”, mas o referido estudo não é um ensaio clínico randomizado, portanto a eficácia não pode ser mensurada, considerando-se que a pesquisa ocorreu em condições reais e não ideais, tendo-se que os requisitos necessários para tal não foram cumpridos: randomização, ocultação da alocação, grupo de comparação (terapia padrão). A análise de subgrupos foi realizada: intervenção unilateral x bilateral, lobar x não lobar. Por se tratar de estudo descritivo, não analítico, bem como pela falta de grupo de comparação, o estudo em questão não é capaz de oferecer evidência robusta – evidência muito baixa (GRADE: estudo observacional, não comparabilidade, indirectividade, imprecisão [não são apresentados intervalos de confiança para os parâmetros avaliados]). Por ser um estudo multicêntrico, e pelos resultados favoráveis considerando um tamanho amostral modestamente superior aos estudos anteriores, a recomendação pode ser considerada fraca a favor da tecnologia (GRADE).

Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment – 2008. (Coxson et al., 2008)¹¹.

Comentários: O objetivo do presente estudo foi correlacionar medidas de resultados clínicos após o tratamento com válvulas brônquicas com volume pulmonar regional. Não houve mortes no grupo atual de 57 indivíduos dentro de 90 dias após o procedimento. Os eventos adversos mais frequentes que ocorreram após a implantação da válvula foram pneumotórax e broncoespasmo. Houve seis indivíduos com episódios de bronquite em 30 dias, e mais dois no prazo de 90 dias, além de episódios de dispneia. Em conclusão, tal estudo mostra que a implantação de válvulas brônquicas resulta em alterações nos volumes pulmonares e, dessa forma, proporciona uma melhora da qualidade de vida do paciente.

O referido estudo é um estudo descritivo, não analítico, podendo ser denominado ensaio clínico tipo antes-depois, sem grupo de controle independente, portanto sem comparação intergrupos, mas intragrupo. Além do desfecho principal (medida de volume pulmonar por tomografia), testes de função pulmonar e medida de qualidade de vida relacionada à doença também foram considerados aos 30, 90 e 180 dias pós implante das válvulas, sendo importante destacar que, dos 57 pacientes inicialmente incluídos, 45 foram acompanhados pelo período de 180 dias, considerando-se as medidas de função pulmonar e qualidade de vida. Para medida radiológica do volume pulmonar, apenas 16 pacientes foram avaliados ao final do mesmo período. A conclusão do estudo não permite inferências relacionadas à melhoria nos desfechos clínicos com o uso das válvulas endobronquiais, pois não houve comparação com outra modalidade de tratamento, assim, as evidências fornecidas pelos resultados são muito baixas (*GRADE*: estudo observacional, indirectividade, não aleatorização) e grau de recomendação incerto, compatível com a classificação “fraca a favor da tecnologia” (*GRADE*).

O Instituto Nacional para Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (*NICE*)¹² avaliou a tecnologia e publicou um parecer em 2009, baseado na literatura existente à época. Nessa avaliação foram considerados como de boa qualidade os artigos listados acima, apesar das limitações metodológicas (estudos observacionais, sem grupo de comparação independente, possibilidade de viés de seleção). Nessa lista consta o estudo desenvolvido no Brasil⁹ e outro estudo multicêntrico de sete países que incluiu a série brasileira¹⁰.

O NICE relatou que, embora os estudos mostrem alguns benefícios, principalmente em curto prazo, não há provas suficientes de que o procedimento é seguro e efetivo em longo prazo, levando em conta a avaliação de estudos que envolveram um total de 811 pacientes. Estes estudos mostraram alguns benefícios nos seis primeiros meses após o procedimento, tais como melhora no desempenho dos testes de função pulmonar, melhora na tolerância ao tempo de caminhada dos pacientes (um pouco mais de 6 minutos) e aumento da qualidade de vida. Os riscos de inserção de válvulas endobronquiais incluíram pneumotórax, movimento das válvulas ao tossir, piora dos sintomas da DPOC, tosse com sangue (hemoptise), colapso pulmonar (atelectasias), pneumonia e parada respiratória. Apenas três pacientes morreram em consequência do procedimento.

5.3 Ensaio Randomizados e Estudos não Controlados - realizados e/ou publicados entre os anos de 2010 a 2012

Sciurba FC et al. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. N Engl J Med 2010;363:1233-44.¹³

Comentários: Trata-se do maior estudo concluído recentemente com válvulas unidirecionais (VENT=Valve for Emphysema Palliation Trial), realizado com dispositivos do tipo EBV-Zephyr®. Os desfechos primários foram aumento no VEF e no teste tolerância ao exercício até 6 meses após o procedimento. Os desfechos secundários incluíram avaliação da qualidade de vida, escore de dispneia e volumetria pulmonar por métodos de imagem. O estudo incluiu 321 pacientes em 31 centros nos EUA (VENT Trial americano) e mais 171 pacientes em 23 centros na Europa (VENT europeu). Os resultados preliminares foram apresentados no ano de 2007 e os definitivos foram publicados recentemente. No VENT, realizado nos EUA, entre os 977 pacientes avaliados para o estudo, 321 preencheram os critérios de elegibilidade. Os critérios principais foram: enfisema heterogêneo com um percentual definido pela diferença quantitativa em escore de enfisema, ou seja, a diferença entre a proporção de voxels com -910HU entre o lobo a ser tratado e o lobo adjacente; VEF1 entre 15 e 45% do previsto e volume residual > 150%. Todos os pacientes receberam 6 a 8 semanas de reabilitação antes do

procedimento. Seguindo uma randomização de 2:1 (tratamento com válvulas: tratamento médico), 214 dentre os 220 inicialmente alocados receberam válvulas e 101 foram acompanhados para tratamento clínico. Os resultados do acompanhamento após 6 meses do procedimento demonstraram uma melhora clínica discreta, porém, estatisticamente significativa no VEF1 ($p=0.005$), representada por um aumento de 6,8% comparado ao grupo controle e aumento na tolerância ao exercício no teste de caminhada de 6 minutos de 5,8% ($p=0.04$). Dentre os desfechos secundários, houve redução também discreta, porém com significância estatística, no grupo que recebeu válvulas no índice de dispneia (-0,3 pontos), redução no uso de O₂ suplementar (-12L/dia) e na qualidade de vida em doença respiratória, mensurada pelo questionário St. George de doença respiratória (-3,4 pontos). Apesar desses resultados, à época, o órgão regulatório (FDA) dos EUA denegou a aprovação naquele país para as válvulas, com base na pouca resposta funcional, no elevado índice de eventos adversos relacionados às exacerbações do DPOC no grupo tratado versus o grupo controle (23% vs 10%, $p=0,01$) e na maior frequência de hospitalizações no grupo tratado (39% vs 25%, $p=0,02$). O broncoespasmo foi o achado mais frequente dentre as exacerbações, tendo ocorrido em 5% dos pacientes, e o pneumotórax, a complicação mais frequente (até 10% dos casos), sendo a maioria dos casos de resolução espontânea. Avaliação posterior demonstrou que cerca da metade dos pacientes incluídos apresentavam, na verdade, enfisema homogêneo em função de processos de seleção equivocados. Nessa avaliação foi possível observar que os pacientes com enfisema heterogêneo, tratados com a estratégia de exclusão lobar e que apresentavam cissuras completas, apresentaram respostas nos parâmetros principais (VEF1, TC6M e SGRQ) com significância clínica, porém, assim mesmo, foi exigido pelo FDA um novo estudo para aprovação da tecnologia nos EUA. Atualmente, a válvula endobronquial é licenciada pelo FDA para uso em território americano.

A conclusão consensual dentre os estudos realizados com as válvulas unidirecionais até o momento é de que os procedimentos são seguros, possuem baixa mortalidade relacionada (inferior a 1%) e são eficazes no que tange aos parâmetros subjetivos (qualidade de vida e dispneia), com modesta efetividade na melhora da função pulmonar. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, com bom desenho metodológico e, apesar de não explicitado, o tamanho amostral parece

adequado aos objetivos propostos. Os resultados encontrados mostraram que o tratamento com válvula endobronquial ofereceu melhora discreta nos testes de função pulmonar e na resistência física (caminhada de 6 minutos) em comparação ao grupo controle, ou seja, apesar da significância estatística, clinicamente os achados foram pouco impactantes. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência moderada (*GRADE=3*) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia (*GRADE*).

Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH et al. On behalf of the International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39:1334–42. ¹⁴

Esse estudo foi o braço europeu do estudo anterior (Scirba et al 2010), também um ensaio clínico randomizado, utilizando a mesma metodologia com tamanho amostral aparentemente satisfatório (n=171), comparando a efetividade da válvula endobronquial (VEB) com a cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP), no entanto, utilizando critérios de inclusão mais flexíveis para o grupo tratado com VEB do que para CRVP. No referido estudo, também foram observadas melhoras na resistência à caminhada de 6 minutos e na qualidade de vida, sendo que, no índice de VEF1, a performance foi superior ao estudo americano.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, com bom desenho metodológico e, apesar de não explicitado, o tamanho amostral parece adequado aos objetivos propostos. Os resultados encontrados mostraram que o tratamento com válvula endobronquial ofereceu melhora mais destacada nos testes de função pulmonar em comparação ao grupo controle. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência moderada (*GRADE=3*) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia,

considerando-se os resultados encontrados e possível viés de seleção no grupo com uso da VEB (*GRADE*).

Herth FJF et al. Radiological and Clinical Outcomes of Using Chartis to Plan Endobronchial Valve Treatment. ERJ Express 2012;¹⁵ [doi: 10.1183/09031936.00015312](https://doi.org/10.1183/09031936.00015312)

Esse foi um estudo publicado recentemente por Herth et al, utilizando técnicas de imagem por tomografia computadorizada de alta resolução para avaliar a redução de volume pulmonar após implantação de válvulas endobronquiais, além de avaliar um teste de função pulmonar (VEF1) e resposta à caminhada de seis minutos, bem como mensuração da qualidade de vida em 80 pacientes com enfisema. Demonstrou 70,5% de redução de volume pulmonar naqueles que não apresentavam ventilação colateral e 75% de predição de sucesso no uso do Chartis para indicação do uso da válvula endobronquial. Houve relato de aumento estatisticamente significativo do VEF1, após 30 dias de seguimento pós-implante valvular.

Trata-se de um estudo sem grupo controle independente, do tipo antes-depois (desfechos observados antes e após 30 dias do procedimento), cujo objetivo principal não foi avaliar a efetividade da válvula endobronquial, mas a validade de um exame de imagem radiológica e uma técnica de avaliação broncoscópica (Chartis™) na detecção e predição de um índice capaz de apontar para um ponto de corte (cut-off) que indicasse, com melhor precisão, a redução do volume pulmonar e, indiretamente, a efetividade da válvula endobronquial. Por se tratar de estudo observacional, sem randomização, sem grupo controle independente, com conseqüente risco de viés, além da comparação indireta e imprecisão, os resultados não fornecem bom nível de evidência (muito baixa; *GRADE*=1). Por conseguinte, a força de recomendação é inconclusiva ou fraca a favor da tecnologia, considerando-se os objetivos do estudo em questão (*GRADE*).

Foi localizada, após busca de evidências, uma revisão de literatura recente analisando ensaios clínicos randomizados com o uso de válvulas endobronquiais no tratamento do enfisema: “Baruaa A, Vaughanb P, Wottonb R and Naidub B. Do endobronchial valves improve outcomes in patients with emphysema? Interactive

CardioVascular and Thoracic Surgery 15 (2012) 1072–1076. doi:10.1093/icvts/ivs371 “. Dos 87 artigos resultantes de estudos primários, inicialmente localizados pelos autores, apenas sete preencheram os critérios de seleção predefinidos na metodologia. Pelos resultados apresentados, os autores da revisão concluíram que a implantação da válvula endobrônquica é potencialmente um procedimento de baixo risco. De forma geral, a melhora observada nos desfechos avaliados em todos os estudos foi modesta, à exceção do subgrupo de pacientes com exclusão lobar completa e fissura interlobar íntegra (completa), sugerindo um papel da ventilação colateral na seleção dos pacientes. Sugerem ainda que o uso da avaliação prévia pelo método Chartis™ pode prever boa resposta à redução de volume pulmonar com o uso das válvulas. Finalmente, concluem que a maioria dos estudos avaliados é formada por pequenas coortes, sendo que somente um estudo randomizado comparou a efetividade da válvula endobronquial ao tratamento clínico. Desse modo a evidência atual não sugere um papel para o implante broncoscópico da referida válvula em pacientes enfisematosos candidatos à redução cirúrgica do volume pulmonar. Trata-se de uma revisão sistemática recente, sem metanálise, no entanto, de baixa qualidade (AMSTAR = 5/11).

Análise:

Os demandantes apresentaram 10 estudos, sendo apenas dois ensaios clínicos randomizados, controlados e o restante do tipo observacional (do tipo antes-depois), sem grupo controle independente, nos quais são discutidos aspectos relacionados à segurança e viabilidade da inserção de válvulas endobronquiais nos pulmões e consequente efetividade e/ou eficácia do tratamento em portadores de enfisema grave. Com base na análise dos estudos apresentados, argumentam que o procedimento é seguro em curto prazo, promove melhora de discreta a moderada na função pulmonar e na qualidade de vida.

O estudo de Scirba e colaboradores¹³ mostra uma melhora das medidas de espirometria e do teste de caminhada de 6 minutos no grupo tratado. Os autores reconhecem que tais resultados foram atingidos à custa de um aumento significativo de eventos adversos. Já o estudo de Hopkinson⁸ fornece suporte para o conceito crítico de

critérios de seleção dos sujeitos, embora tenha obtido resultados limitados todos os desfechos primários e secundários.

Nesse sentido, ainda permanecem questões a serem esclarecidas. Os dados de eficácia da válvula endobrônquica não são consistentes, pela escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados, além do que, na maioria dos estudos observacionais apresentados e disponíveis, o seguimento pós-procedimento é curto e não há grupo de comparação que permita análise robusta de resultados. Essas evidências incluem dados de pacientes que tiveram e daqueles que não tiveram avaliação de ventilação colateral, fato que especialistas aconselham como fundamental para a seleção do tratamento atualmente¹². As evidências de segurança em curto prazo são adequadas, mas evidências de segurança em longo prazo ainda são insuficientes.

Apenas dois ensaios clínicos apresentados pelos demandantes preenchem a estrutura “PICO” anteriormente descrita e, pela análise dos mesmos, a evidência é moderada (*GRADE=3*), com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se os resultados encontrados, a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações, além do possível viés de seleção no grupo com o uso da tecnologia proposta (*GRADE*).

A revisão sistemática (não apresentada pelos demandantes), a qual apresenta baixa qualidade (*AMSTAR = 5/11*), tem como conclusão que o uso da válvula endobronquial ainda não mostra evidência atual que possa sugerir sua adoção no tratamento de pacientes enfisematosos candidatos à redução cirúrgica do volume pulmonar.

Em suma, os oito estudos observacionais apresentados mostram as seguintes limitações:

- ✓ Tamanho amostral pequeno;
- ✓ Ausência de grupo de comparação independente com tratamento padrão (controle);
- ✓ Ausência de randomização;
- ✓ Alocação não sigilosa;
- ✓ Não cegamento;

- ✓ Baixo poder analítico;
- ✓ Comparação indireta;
- ✓ Imprecisão (resultados quantitativos de desfechos sem intervalos de confiança);
- ✓ Alta probabilidade de viés de seleção.

Quanto aos dois ensaios clínicos apresentados, mostram as seguintes limitações:

- ✓ Não demonstração de cálculo de tamanho amostral;
- ✓ Não detalhamento do método de randomização;
- ✓ Não ocultação de alocação;
- ✓ Provável viés de seleção.

6. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Segundo o Instituto Nacional para Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE), a evidência atual sobre a eficácia da inserção de válvulas endobronquiais, para redução do volume pulmonar no enfisema, mostra alguns benefícios clínicos e melhora na qualidade de vida dos pacientes. O NICE incentiva novas pesquisas sobre a inserção de válvulas endobronquiais para o tratamento dos pacientes com enfisema avançado. Recomenda que a investigação deva assumir forma de estudos que permitam a comparação do procedimento com a história natural da doença e outras formas de tratamento. Além disso, orienta que os estudos devam refinar os critérios de elegibilidade, além de incluir método de avaliação da função pulmonar, escore de dispneia, tolerância ao exercício, índice de qualidade de vida e segurança do procedimento em longo prazo (NICE 2013).

A válvula endobrônquica Zephyr® recebeu a marca de garantia da qualidade da União Europeia em 2003. Desde que começou a ser disponibilizada comercialmente na Europa e em alguns outros países do mundo, a empresa estima que a válvula já foi usada para tratar cerca de quatro mil pacientes³¹.

Com base nos resultados obtidos no estudo VENT EUA, a Agência Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA (*Food and Drug Administration*, FDA) negou a

aprovação no país³². No entanto, o FDA aprovou em 2012 uma solicitação do IDE (*Investigational Device Exemption*) para iniciar um estudo clínico piloto e multicêntrico sobre o implante de válvula endobrônquica. Assim, o implante de válvula endobrônquica Zephyr® ainda é em um procedimento em fase experimental nos EUA ³², no entanto, o dispositivo é legalmente registrado e tem comercialização autorizada naquele país.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia, efetividade e segurança da válvula endobronquial para tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo foi baseada em oito estudos observacionais (série de casos) e dois ensaios clínicos randomizados, com nível de evidência baixo ou muito baixo e grau de recomendação fraco em favor da tecnologia (*GRADE*).

Nesse sentido, os resultados apresentados pelos estudos indicam que o implante de válvulas endobronquiais é seguro em curto prazo, apresenta melhora de discreta a moderada na função pulmonar e na qualidade de vida. No entanto, essas evidências incluem dados de pacientes que tiveram e daqueles que não tiveram avaliação de ventilação colateral, fato que especialistas aconselham como fundamental para a seleção do tratamento atualmente¹². As evidências de segurança em curto prazo são adequadas, mas evidências de segurança em longo prazo ainda são insuficientes.

Não foram apresentados estudos econômicos completos (análise de custo-efetividade) e análise de impacto orçamentário.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os estudos sobre validade (acurácia), eficácia e segurança atualmente disponíveis sobre a utilização da válvula endobronquial para tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo possuem limitações. Assim, os membros da CONITEC,

presentes na 23ª reunião do plenário, realizada nos dias 12 e 13/03/2014, decidiram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação da válvula endobronquial ZEPHYR unidirecional para o tratamento de enfisema pulmonar heterogêneo associado à ventilação colateral reduzida.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 25/04 ao dia 16/05/2014. Não foram recebidas contribuições durante a consulta pública. Sendo assim, a CONITEC manteve a recomendação anteriormente dada.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC, presentes na 26ª reunião da CONITEC, realizada no dia 09/06/2014, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação da válvula endobronquial ZEPHYR unidirecional para o tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo associado à ventilação colateral reduzida.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 92/2014.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 33, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar o implante de válvulas endobronquiais unidirecionais para o tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o implante de válvulas endobronquiais unidirecionais para o tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. nº 187, de 29 de setembro de 2014, pág. 59.

12. REFERÊNCIAS

1. Irion KL, Hochegger B, Marchiori E, Silva Porto N, Vasconcellos Baldisserotto S, Santana PR. Radiograma de tórax e tomografia computadorizada na avaliação do enfisema pulmonar. J Bras Pneumol 2007; 33(6):720-32.
2. Lopes, AC (org). Tratado de clínica médica. 2. ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 2613.
3. NHLBI/WHO/ Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256-1276.
4. Camargo JJP. Tratamento cirúrgico do enfisema. J Bras Pneumol 2009; 35(1): 1-6.
5. Oliveira HG; Oliveira SM; Neto AVM. Tratamento endoscópico do enfisema. Pulmão RJ 2011; 20(2):2-7.
6. Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic lung volume reduction. Respiration 2010; 79(1):5-13.
7. Snell GI et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. Chest 2003; 124(3):1073-80.

8. Hopkinson NS et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(5):453-60.
9. Oliveira HG et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest* 2006; 130(1): 190-9.
10. Wan IY et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006; 129(3):518-26.
11. Coxson HO et al. Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. *Eur Respir J: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2008; 32(6):1443-50.
12. National Institute For Health And Care (NICE). Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema. Sept, 2013. Acesso em: 31 jan 2014. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/IPG465>.
13. Sciurba et al. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233-1244.
14. Herth et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1334-1342.
15. Herth et al. Radiological and Clinical Outcomes of Using Chartis to Plan Endobronchial Valve Treatment. *Eur Respir J* 2012;1-20.
16. Oliveira HG, Oliveira SM, Macedo Neto AV . Tratamento Endoscópico do Enfisema: uma Atualização. *Pulmão RJ* 2013; 22(2):76-82.
17. Celli BR. Chronic Obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. *Proc Am Thorac Soc* 2006, 3:461-466.
18. Pessôa CLC, Pessôa RS. Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. *Pulmão RJ - Atualizações Temáticas* 2009; 1(1):7-12.
19. American Thoracic Society (ATS). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152,S77-S121.
20. Siafakas, NM, Vermeire, P, Pride, NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
21. Menezes AM, Victora CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. *Thorax*. 1994; 49:1217-21.
22. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875–1881.
23. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva crônica - DPOC. *J Bras Pneumol* 2004; 30: (s.5).

24. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117: 5S-9S.
25. Bennett JC, Plum F. Tratado de Medicina Interna. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
26. Ernst A, Anantham D. Bronchoscopic Lung Volume Reduction. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010, 22(4): 330-337.
27. Lima OAS, Verbicário LPS. Redução Unilateral de Volume Pulmonar. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. *Pneumologia: aspectos práticos e atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
28. Cooper JD, Trulock EP. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 1995; 109:106-16.
29. Meyers BF, Yusef RD, Guthrie TJ, Davis G, Pohl MS, Lefrak SS, et al. Outcome of bilateral lung volume reduction in patients with emphysema potentially eligible for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(1):10-7.
30. ANVISA. 2014. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>, acessado em 30 jan 2014.
31. Business Wire. Disponível em <<http://www.businesswire.com/portal/site/home/>>. Acesso em: 08 fev 2014.
32. FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: <<http://www.fda.gov/default.htm>>. Acesso em: 08 fev 2014.

REFERÊNCIAS COMPLEMENTARES

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. **Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations**. *BMJ* 2008;336:924-926. Disponível em: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm> e em http://www.gradeworkinggroup.org/publications/GRADE-1_BMJ2008.pdf
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of **AMSTAR**: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810543/>