

Relatório de **recomendação**

Nº 713

PROCEDIMENTO

Fevereiro de 2022

Ampliação de uso da ventilação não invasiva no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de estudos

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Flávia Cordeiro de Medeiros

Wendel Mombaque dos Santos

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Bárbara Corrêa Krug

Paulo Picon

Jessica Yumi Matuoka

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitido a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na ANVISA; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde.
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.....	62
Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo os critérios da ferramenta ROB 2.0.....	66
Figura 3. Resumo e gráfico do risco de viés do ensaio clínico randomizado.....	66
Figura 4. Árvore de decisão.....	93
Figura 5. Análise de custo-efetividade – QALY.....	99
Figura 6. Diagrama de tornado para efetividade – anos de vida ganhos.....	101
Figura 7. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY.....	101
Figura 8. ICER Scatterplot de custo-efetividade - QALY.....	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 3. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.....	21
Quadro 4. Avaliação GRADE da qualidade da evidência dor musculoesquelética crônica.....	30
Quadro 5. Análise de custo-efetividade.....	32
Quadro 6. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.....	59
Quadro 7. Características e resultados dos estudos selecionados.....	73
Quadro 8. VNI comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas em adultos ou crianças com fibrose cística.....	79
Quadro 9. VNI durante o sono comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas a noite em adultos ou crianças com fibrose cística.....	81
Quadro 10. VNI durante o exercício comparado a nenhuma intervenção em adultos ou crianças com fibrose cística.....	82
Quadro 11. VNI + O ₂ comparado a oxigenoterapia de baixo fluxo em adultos ou crianças com fibrose cística.....	83
Quadro 12. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	91
Quadro 13. Variáveis de transição.....	94
Quadro 14. Custo do tratamento.....	95
Quadro 15. Custos do acompanhamento.....	96
Quadro 16. Custos do acompanhamento anual.....	96
Quadro 17. Análise de custo-efetividade – anos de vida ganhos.....	99
Quadro 18. Variáveis da análise de impacto orçamentário.....	109
Quadro 19. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada - TEMPO DA INTERVENÇÃO.....	110

Quadro 20. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada - POPULAÇÃO INICIAL.....	110
Quadro 21. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada - CENÁRIOS ALTERNATIVOS CONSERVADOR E ARROJADO.	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada.....	34
Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 103 de acordo com a origem.....	41
Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 103 por meio do formulário técnico científico.....	42
Tabela 4. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 103 de acordo com a origem.....	45
Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 103 por meio do formulário de experiência ou opinião.	45
Tabela 6. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).....	57
Tabela 7. Avaliação da qualidade metodológica da RS usando a ferramenta AMSTAR 2.0.	64
Tabela 8. Custo dos procedimentos.....	108
Tabela 9. População anual estimada com variação do crescimento populacional no cenário base, conservador e arrojado.	109
Tabela 10. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada—CASO BASE.	109

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	11
2	CONFLITOS DE INTERESSE	11
3	RESUMO EXECUTIVO	12
4	INTRODUÇÃO.....	18
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
6	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	21
7	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
7.1	Efeitos desejáveis.....	23
7.1.1	Melhora da sobrevida	23
7.1.2	Redução de hospitalizações.....	23
7.1.3	Melhora da qualidade de vida	24
7.1.4	Mortalidade.....	24
7.1.5	Sintomas de distúrbios respiratórios do sono.....	24
7.1.6	Tolerância ao exercício.....	25
7.1.7	Função pulmonar	25
7.1.8	Trocas gasosas	27
7.1.9	Adesão ao tratamento.....	28
7.2	Efeitos indesejáveis.....	28
7.2.1	VNI para a limpeza das vias aéreas.....	28
7.2.2	Tratamento com VNI noturna	28
8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	29
9	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	30
10	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
11	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	33
12	ACEITABILIDADE.....	34
13	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	35
14	RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	36

15	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
16	PERSPECTIVA DO PACIENTE	37
17	INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	39
18	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	40
19	CONSULTA PÚBLICA	40
19.1	Contribuições técnico-científicas.....	41
19.1.1	Perfil dos participantes.....	41
19.1.2	Descrição das contribuições técnico-científicas	42
19.2	Contribuições de experiência e opinião.....	43
19.2.1	Perfil dos participantes.....	43
19.2.2	Experiência como profissional de saúde.....	45
19.2.3	Experiência como paciente	46
19.2.4	Experiência como familiar, cuidador ou responsável	46
19.2.5	Experiência como interessados no tema	48
19.3	Avaliação Geral das contribuições.....	48
20	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	49
21	DECISÃO	49
20	REFERÊNCIAS	50
	ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	53
1	APRESENTAÇÃO	54
2	CONFLITOS DE INTERESSE	54
3	RESUMO EXECUTIVO	55
4	CONTEXTO	57
4.1	Objetivo do parecer técnico-científico.....	57
4.2	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	57
5	MÉTODOS	57
5.1	Pergunta de pesquisa.....	57
5.2	Critérios de elegibilidade.....	58
5.3	Fontes de informação e estratégias de busca	59
5.4	Seleção dos estudos.....	59

5.5	Extração dos dados	60
5.5.1	Avaliação do risco de viés.....	60
5.5.2	Análise de dados.....	60
5.5.3	Avaliação da qualidade da evidência.....	60
6	RESULTADOS.....	61
6.1	Estudos selecionados	61
6.2	Caracterização dos estudos.....	63
6.3	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	64
6.4	Síntese dos resultados.....	66
6.4.1	Melhora da sobrevida	67
6.4.2	Redução de hospitalizações.....	67
6.4.3	Melhora da qualidade de vida	67
6.4.4	Mortalidade.....	68
6.4.5	Sintomas de distúrbios respiratórios do sono.....	68
6.4.6	Tolerância ao exercício	68
6.4.7	Função pulmonar	69
6.4.8	Trocas gasosas	70
6.4.9	Adesão ao tratamento.....	71
6.4.10	Efeitos adversos.....	72
6.5	Avaliação da qualidade da evidência.....	79
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
8	REFERÊNCIAS	87
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA		89
1	APRESENTAÇÃO	90
2	CONFLITOS DE INTERESSES	90
3	INTRODUÇÃO.....	91
4	MÉTODOS	92
4.1	População.....	92
4.2	Intervenção e comparadores	92
4.3	Desfechos - medidas de efetividade.....	92
4.4	Modelo escolhido.....	93
4.5	Horizonte temporal.....	93

4.6	Taxa de desconto	94
4.7	Efeitos	94
4.8	Perspectiva	94
4.9	Limiar de disposição a pagar	95
4.10	Custos.....	95
4.11	Análise de sensibilidade	96
5	RESULTADOS.....	97
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
7	REFERÊNCIAS	103
ANEXO 3 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....		105
1	APRESENTAÇÃO	106
2	CONFLITOS DE INTERESSE	106
3	Introdução	107
4	MÉTODOS	107
4.1	Perspectiva	107
4.2	Horizonte temporal.....	107
4.3	Custos do tratamento.....	107
4.4	<i>Market share</i>	108
4.5	População.....	108
5	RESULTADOS.....	109
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	111
7	REFERÊNCIAS	112

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação da ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea (VNI – *Bilevel Positive Airway Pressure* [BiPAP]) no tratamento das manifestações pulmonares da Fibrose Cística (FC) com insuficiência respiratória avançada, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de FC. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da VNI (BiPAP) no tratamento das manifestações pulmonares da FC com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ventilação não invasiva (VNI).

Indicação: Pacientes com fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva rara que pode estar presente em todos os grupos étnicos, mas predomina na população caucasiana. Ocorre por mutação em um gene que codifica a proteína reguladora de condução transmembrana da FC (CFTR), cuja deficiência ou ausência ocasiona a desidratação e o aumento da viscosidade das secreções mucosas, favorecendo obstrução das vias aéreas, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares. É uma doença multissistêmica, que acomete principalmente os sistemas respiratório e digestivo, sendo o comprometimento pulmonar o responsável pela maior morbimortalidade dos portadores. O acúmulo de muco espesso nas vias respiratórias inferiores e a presença de reação inflamatória local são as características chave da sua fisiopatogenia. O pulmão torna-se cronicamente infectado por bactérias e os ciclos repetidos de inflamação e remodelação na evolução da doença levam à doença obstrutiva crônica e irreversível. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de FC atual do Ministério da Saúde (MS), de 2017, preconiza tratamento tradicional com a remoção das secreções das vias aéreas com alfadornase, visando melhorar a função pulmonar, diminuir a frequência das exacerbações respiratórias, melhorar a qualidade de vida e a hiperinsuflação pulmonar; Recomenda também o uso de tobramicina inalatória, para a manutenção ou melhora da função pulmonar, redução da contagem de colônias de *Pseudomonas aeruginosa* no escarro e redução das internações.

Pergunta: VNI é uma opção terapêutica adjuvante segura e eficaz para o tratamento da fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada?

Evidências científicas: Com base em base nas buscas realizadas no Medline (via Pubmed) e Embase foram incluídos dois estudos neste relatório: uma revisão sistemática (RS) e um ensaio clínico randomizado (ECR) publicado posterior. A RS incluiu dez ECR de avaliação da VNI em pacientes com FC *versus tratamentos* sem ventilação. Nela, seis ECR avaliaram VNI *versus* fisioterapia usual na limpeza das vias aéreas; três ECR avaliaram VNI durante o sono e um ECR avaliou VNI durante os exercícios. Já o ECR selecionado, posterior à RS, comparou a associado ou não a oxigenoterapia (VNI±O₂) durante o sono *versus* oxigenoterapia de baixo fluxo (LFO₂) diurna ao longo de 12 meses em pacientes com FC. Os desfechos primários avaliados neste parecer técnico-científico foram sobrevida, redução das taxas de internação e melhora da qualidade de vida. A RS não avaliou sobrevida, já o ECR selecionado, posterior à RS, mostrou que a VNI±O₂ durante o sono aumentou a sobrevida livre de eventos em 33% (Intervalo de confiança (IC) 95%: 5% a 58%) e 46% (IC 95%: 10% a 68%) em 3 e 12 meses comparado ao grupo com LFO₂ diurno. Em relação à taxa de hospitalização, um ECR da RS (n=40) relatou que não houve diferença entre os grupos de VNI e fisioterapia respiratória no tempo de internação hospitalar, diferença média [DM]= -0,05 dias (IC 95% -3,06 a 2,06). No ECR também não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ diurno para taxa de hospitalização em 3 meses (DM= -0,5; IC 95% -1,1 a 0,1), 6 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,6 a 0,8) e

12 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,8 a 1,0. Já para a avaliação da qualidade de vida um ECR da RS (n= 40) relatou que não houve diferença entre os grupos de VNI e fisioterapia respiratória no domínio físico ou domínio de saúde ($p>0,05$). Porém, houve diferença, favorecendo a VNI no domínio respiratório da QV (DM= 11,00 [IC 95% 0,58 a 21,42]). Similarmente, o ECR publicado posteriormente à RS mostrou que a qualidade de vida também não foi diferente entre os grupos VNI \pm O₂ noturna vs. LFO₂ diurno nem no componente físico, nem no componente mental do questionário de qualidade de vida. Apesar da evidência limitada para o uso de VNI como parte do tratamento clínico da FC em relação aos desfechos primários, a tecnologia pode ser útil como adjunto às técnicas de limpeza das vias aéreas, principalmente naqueles pacientes com fadiga, fraqueza muscular e dificuldade para expectorar. A VNI junto com oxigênio durante a noite beneficiou mais as trocas gasosas do que oxigênio isolado. O uso de VNI por seis semanas trouxe mais benefícios do que o oxigênio ou o ar ambiente para pacientes com FC com hipercapnia diurna, quanto à tolerância aos exercícios, dispnéia e trocas gasosas noturnas. Um estudo mostrou que a VNI aumenta a capacidade funcional das crianças. Em relação a qualidade metodológica, avaliada pela ferramenta AMSTAR 2, a RS incluída apresentou baixa qualidade metodológica e o ECR incluído foi avaliado como alto risco de viés pela ferramenta RoB 2 da Cochrane. A certeza nas evidências foi avaliada como muito baixa, independentemente da comparação, para todos os desfechos avaliados, utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Avaliação econômica: Construiu-se uma árvore de decisão para a realização do modelo de custo efetividade comparando VNI a oxigenoterapia, considerando um horizonte temporal de um ano, na perspectiva do SUS. O custo do tratamento mensal da VNI considerou a realização do procedimento e o acompanhamento mensal; por sua vez, a oxigenoterapia considerou apenas a realização do procedimento. O custo do acompanhamento e ocorrência de evento foi o mesmo para ambos os grupos de intervenção. Os resultados apontam que a VNI apresenta maior efetividade e maior custo. O uso da VNI apresenta uma Razão Custo-Efetividade Incremental de R\$ 157.753,96 por QALY ganho quando comparado ao uso de oxigenoterapia. Foram realizadas análises de sensibilidade: 1) A análise de sensibilidade univariada apresentada por meio do Diagrama de Tornado demonstrou que a *utility* dos pacientes sem a ocorrência de evento, a *utility* dos pacientes com a ocorrência de evento e o custo do VNI são as variáveis que mais impactam no modelo; 2) A análise de sensibilidade probabilística Método de Monte Carlo demonstrou que após 10.000 alterações aleatórias das variáveis, a oxigenoterapia foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar até R\$ 450.000. As principais limitações foram: 1) as medidas de efetividade foram oriundas da revisão sistemática (cuja confiança na evidência foi muito baixa para a maioria das comparações nos diferentes desfechos) e ajustadas para o presente modelo. 2) A efetividade foi avaliada considerando diferentes desfechos (transplante, falha terapêutica e mortalidade). Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição da ocorrência de evento. 3) A *utility* utilizado foi proveniente de outro estudo, o qual foi calculado para a mesma população desta análise e pode apresentar alteração considerando que não foi realizada para a população do Brasil e nem para o contexto do SUS. Para concluir, a incorporação da VNI permite a melhora da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística com um custo adicional. Cabe ressaltar que o tratamento

atualmente disponível (oxigenoterapia) não apresenta custo para o SUS considerando os valores de referência do SIGTAP, desta forma qualquer nova proposta de incorporação irá apresentar um custo adicional de uso.

Análise de impacto orçamentário: A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS em um horizonte de cinco anos seguintes à disponibilização do procedimento (2022 a 2026). Devido à VNI ser considerada uma terapia adjuvante no tratamento da FC associada a insuficiência respiratória avançada, foram considerados somente os custos incrementais referentes ao uso da VNI para o cálculo do impacto. Os custos mensais de instalação/manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar e a assistência profissional para o acompanhamento dos pacientes são R\$ 528,00 e R\$ 55,00, respectivamente, de acordo com a Tabela Unificada do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS). A população de pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada foi estimada em 10% dos pacientes com FC (700 pacientes em 2022) e foi considerada a taxa de crescimento populacional no Brasil no período, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 0,77% ao ano. A partir do caso base foram estimados dois cenários, um conservador e um arrojado em que variou em 25% de forma arbitrária a população elegível com indicação a VNI e o tempo de uso da intervenção na população. A estimativa de custo incremental global anual no cenário base foi de aproximadamente R\$ 7 milhões, com impacto cumulativo em 5 anos superior a R\$ 37,5 milhões. Na análise de sensibilidade, foram observados valores de R\$ 21 milhões no cenário mais otimista, e acima de R\$ 59 milhões no cenário mais pessimista, para o período de 5 anos. As principais limitações das análises de impacto orçamentário foram: 1) as incertezas quanto a prevalência de FC e doença pulmonar avançada no Brasil; e 2) incertezas no tempo de uso da VNI nessa população.

Experiência internacional: O *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido orienta considerar o uso de VNI em pacientes com FC e doença pulmonar moderada a grave que não consigam limpar as vias aéreas usando as técnicas de limpeza usuais. Não foram encontradas recomendações para VNI em nenhuma das seguintes agências internacionais de ATS: *Scottish Medicines Consortium*, *All Wales Medicines Strategy Groups*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* e *Pharmaceutical Management Agency*.

Considerações finais: Na prática clínica a VNI tem sido usada para ajudar os pacientes com FC avançada a limpar o muco, a respirar melhor, melhorar a respiração noturna e a tolerância aos exercícios. O uso apropriado da VNI pode ser um meio temporário de diminuir internações e reverter ou diminuir a progressão da insuficiência respiratória aguda ou crônica, provendo suporte ventilatório e evitando a intubação endotraqueal. Em sumarização, os resultados do presente relatório mostram que a VNI pode ser uma abordagem promissora para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada aguda ou crônica. A VNI melhorou a sobrevida livre de eventos em pacientes que receberam VNI±O₂ em comparação à terapia de O₂ de baixo fluxo e melhorou o domínio respiratório de qualidade de vida em pacientes submetidos à VNI. Outros desfechos avaliados, como por exemplo taxa de hospitalização qualidade de vida geral, tolerância ao exercício físico e melhora da respiração durante a noite não mostraram diferença entre o uso da VNI ou utilizar outras técnicas já disponibilizadas no SUS, como por exemplo oxigenoterapia e manobras e exercícios de fisioterapia para expansão

pulmonar. No entanto, na prática clínica a VNI sempre é utilizada como adjuvante ao tratamento e o paciente continua realizando, por exemplo as sessões de fisioterapia, isso não foi mensurado nestes resultados. Vale ressaltar que os estudos não relataram efeitos indesejáveis importantes com o uso da VNI e não há problemas na viabilidade da VNI como terapia adjunta para estes pacientes. Apesar dos benefícios promissores da VNI, a evidência disponível é limitada, de certeza muito baixa e alto risco de viés. Além disso, a maioria dos estudos apresentados avaliaram a VNI em uma única sessão de tratamento em um pequeno número de participantes envolvidos. Sendo assim, por se tratar de uma condição de saúde crônica há necessidade de estudos que avaliem os efeitos de longo prazo da tecnologia na população proposta. Portanto, a eficácia do uso adjuvante da VNI em pacientes com fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada permanece incerto. Finalmente, o impacto orçamentário incremental da incorporação de VNI pode gerar um aumento de 50% nos gastos atuais, por ano (aproximadamente R\$ 7 milhões por ano no cenário base), com custo cumulativo em cinco anos próximo a R\$ 37,5 milhões.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 48/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema Fisioterapia com dispositivo individual de pressão (PEP/EPAP) ou VNI para o tratamento da FC foi aberta de 28/07/2021 a 04/08/2021. Cinco pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos por meio de sorteio (quem se inscreveu como paciente teve prioridade) realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos. A participante titular relatou melhora na ventilação e na higiene brônquica. A suplente também participou. Ela é mãe de um paciente e relatou melhora da saúde e da qualidade de vida em geral.

Informações adicionais: Foram solicitadas informações adicionais sobre a fisioterapia com dispositivo individual PEP/EPAP e da ventilação não invasiva (VNI) para o tratamento da FC em decorrência dos desdobramentos das discussões iniciadas na 101ª Reunião da Conitec, ocorrida em 02 de setembro de 2021, ao Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), ao Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e a Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Em resposta aos Ofícios nº 148/2021/DGITIS/SCTIE/MS, de 17 de setembro de 2021, e nº 161/2021/DGITIS/SCTIE/MS, de 22 de outubro de 2021, o CONASS realizou levantamento junto às Secretarias Estaduais de Saúde (SES). No total 18 SES responderam ao questionário específico entre os dias 08/10/2021 e 03/11/2021 do CONASS. As respostas aos questionários evidenciaram a variabilidade na forma com que os pacientes portadores de FC recebem tratamento em casa. Somente duas SES apresentaram políticas específicas de atenção aos pacientes com FC. Na maioria dos estados, quando necessário, dá-se por meio do programa “Melhor em casa”. Doze SES apontaram a existência de protocolos assistenciais para estes pacientes, sendo que em sete delas PEP/EPAP ou a VNI (*Bilevel Positive Airway Pressure – BiPAP*) são padronizados para tratamento regular dos pacientes com FC. Sete apontaram existir judicialização para fornecimento de máscaras (PEP/EPAP). Todos os Centros de Referência de FC têm fisioterapeutas especializados na assistência respiratória. Eles capacitam familiares e os profissionais que atuam nos municípios, nos quais há outros fisioterapeutas que se habilitam a atender pacientes com FC. Não foi possível obter informações precisas sobre valor praticado e custo da manutenção ou trocas das tecnologias, bem como sobre o uso

desses equipamentos resultou na diminuição da frequência de acompanhamento com fisioterapeuta. O CONASEMS realizou um Grupo de Trabalho junto às Secretarias Municipais de Saúde (SMS) para obter informações adicionais. De uma maneira geral, não há programas institucionalizados nos municípios para pacientes com FC, isto é, as SMS relataram demandas esporádicas acerca PEP/EPAP ou VNI para pacientes com FC, mas não foram prospectados dados sobre programas específicos de cuidado. Ainda em resposta à solicitação de informações adicionais pelo plenário da Conitec, a SAES apresentou informações gerais sobre os atendimentos de FC na atenção domiciliar. A Secretaria identificou que 21 unidades federativas prestam assistência a pacientes com FC. Quando consultados os municípios, dos 122 que forneceram resposta, atualmente, 43,8% já atendeu ou atende esses pacientes. Verificou-se ainda, que em quase 20% desses municípios que atendem a pacientes com FC há judicialização para aquisição de tecnologias e materiais de alto custo para tratamento. A SAES identificou que, dentre os municípios em que não há judicialização, existem formas padronizadas de obtenção desses materiais, que podem ser utilizados para o tratamento de diferentes doenças. Foram apresentados alguns relatos de experiência com listagem dos materiais frequentemente utilizados por pacientes com FC, sendo que, para um deles, um paciente utiliza CPAP e concentrador de oxigênio em seu domicílio. De modo geral, os pacientes são atendidos por equipe multidisciplinar (relatou-se consulta com fisioterapeuta de duas a três vezes por semana) e há articulação com programa cuidados paliativos. Por fim, a SAPS não apresentou nenhuma informação.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 103ª reunião do plenário, realizada de maneira virtual no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste relatório para incorporação do ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para o tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada.

Consulta Pública: A consulta pública nº 103 ficou vigente no período entre 24/11/2021 e 13/12/2021. Foram recebidas 54 contribuições, sendo nove pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 45 contribuições recebidas pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Cabe destacar que a recomendação preliminar da Conitec foi favorável à ampliação de uso do ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada e apenas uma contribuição relatou não ter opinião definida se concorda ou discorda da recomendação preliminar da Conitec. Todas as outras contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Um total de dez contribuições, presumidamente, foram colocadas neste formulário por equívoco, uma vez que, se referiam ao tratamento para COVID-19. Não foram apresentadas novas evidências científicas acerca da ventilação não invasiva, tampouco novas considerações de custo.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para

o tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 709/2022.

Decisão: Ampliar o uso do procedimento ventilação mecânica não invasiva domiciliar para o tratamento de pacientes com fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 31, publicada no Diário Oficial da União nº 63, seção 1, página 331, em 1 de abril de 2022.

4 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva e multissistêmica que tem como principal causa de morte a insuficiência respiratória. A prevalência da FC é maior na população caucasiana, com taxa de portadores de 1 em 25 e uma incidência de 1 em cada 2.500 nascidos vivos no Reino Unido, onde afeta mais de 10.000 pessoas^{1,2}. Pode estar presente em todos os grupos étnicos, com incidência em torno de 1:3.000 nascidos vivos³. No Brasil, estima-se uma incidência variável em torno de 1:7.000⁴. A vida média dos pacientes com FC tem aumentado nos últimos anos, ultrapassando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença⁵.

A doença é hereditária e ocorre devido a mutações de um gene localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica a proteína reguladora de condução transmembrana da FC (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR), cuja deficiência ou ausência leva à desidratação e ao aumento da viscosidade das secreções mucoides, favorecendo a obstrução das vias respiratórias, ductos intrapancreáticos, ductos seminíferos e vias biliares e afetando o funcionamento desses órgãos. Atualmente, mais de 2.000 mutações já foram identificadas^{6,7}.

A doença pulmonar resultante da FC é responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes, já que o ciclo de infecção, inflamação e remodelamento brônquico acelera e contribui para o desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível⁸. Nela ocorre progressiva perda de função pulmonar pelas infecções e inflamações repetitivas, pelas bronquiectasias e pela insuficiência respiratória que se instala no estágio final da doença. Pacientes com FC e doença pulmonar avançada apresentam um dilema terapêutico, uma vez que a intubação e endotraqueal e a ventilação mecânica estão associadas a maior morbimortalidade dessa população. A intubação raramente é empregada, ao menos que em condições extremas^{1,9,10}.

O mais recente consenso internacional e multidisciplinar evidenciou que FC associada a doença pulmonar avançada é definida como: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF 1) <40% do previsto quando "estável" (não durante uma exacerbação pulmonar), OU encaminhado para avaliação de transplante pulmonar, OU uma ou mais das seguintes características: admissão prévia na unidade de terapia intensiva (UTI) por insuficiência respiratória, hipercarbia, necessidade diurna de oxigênio em repouso (excluindo apenas uso noturno), hipertensão pulmonar, comprometimento funcional grave por doença respiratória e teste de caminhada de seis minutos distância <400 m¹¹.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) atual da FC do Ministério da Saúde (MS), publicado pela Portaria SAS/MS nº 08, de 15 de agosto de 2017, preconiza tratamento tradicional com a remoção das secreções das vias aéreas com o uso de alfadornase, visando melhorar o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), diminuir a frequência das exacerbações respiratórias, melhorar a qualidade de vida e a hiperinsuflação pulmonar e, com o tobramicina inalatória, para a manutenção e melhora da função pulmonar, redução da contagem de colônias de *Pseudomonas aeruginosa* no escarro e redução das internações¹²⁻¹⁵.

A insuficiência respiratória pode ser definida como a inabilidade da bomba respiratória e dos pulmões de manterem trocas gasosas adequadas, caracterizando-se por anormalidade da gasometria arterial. Na FC, a obstrução grave das vias respiratórias e as bronquiectasias inflamatórias resultam em retenção de secreção, aumento da dispneia, hiperinsuflação, incompatibilidade de perfusão, diminuição da força muscular, incapacitando a manutenção da oxigenação normal. Quando isso ocorre, uma vasoconstrição hipóxica reflexa ocorre com aumento da pressão arterial dentro da circulação pulmonar, sobrecarga ventricular direita e, eventualmente, *cor pulmonale*. Clinicamente, a Ventilação Não Invasiva (VNI) é usada como adjunto às técnicas de limpeza das vias aéreas, postulando-se que a diminuição da fadiga dos músculos respiratórios e a prevenção do fechamento da via aérea durante expiração prolongada pode levar a um aumento eficaz da ventilação alveolar, melhorando as trocas gasosas e propiciando maior adesão ao tratamento, pela limpeza mais adequada das vias aéreas e diminuição das secreções formadas¹.

Nas diretrizes clínicas da Sociedade Torácica da Austrália e Nova Zelândia, o comitê de Fibrose Cística (CFA) recomenda a VNI nas seguintes situações: todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda que estejam na lista para transplante; nos pacientes com insuficiência ventilatória noturna sintomática; como adjunto na terapia de *clearance* das vias aéreas nos pacientes com doença grave (quando a dispneia e a fadiga limitam uma limpeza efetiva); para exercício nos pacientes com doença grave (quando a dispneia e a fadiga contribuem para a descontinuação e limitam treino efetivo)¹⁶. Já as diretrizes europeias da sociedade de FC (ECFS - *European Cystic Fibrosis Society*) orientam suporte ventilatório, entre eles VNI, para a palição da dispneia, após consentimento do paciente¹⁷. Por fim, as diretrizes para o tratamento da FC, publicadas no *US Pharmacist*, mencionam uso de dispositivos torácicos fisioterápicos e pressão positiva expiratória para afrouxamento e limpeza do muco com a via aérea aberta, de modo que o fluxo de ar fique abaixo da obstrução do muco e possa ser eliminado¹⁸.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A VNI utiliza respirador mecânico volumétrico tipo *bilevel* apto a realizar ventilação mecânica nasal intermitente por pressão positiva não invasiva e usada para suporte do tratamento dos pacientes com insuficiência respiratória por diferentes causas, entre elas a FC (Quadro 1). O aparelho é semelhante a um compressor e tem a capacidade de gerar um fluxo de ar para o paciente, fazendo com que a pressão nas vias aéreas fique sempre positiva¹⁹⁻²¹.

A assistência ventilatória de pressão positiva fornece suporte com uma pressão inspiratória pré-ajustada que fornece um volume variável, mais simples e confortável para o paciente do que as pré-ajustadas por volume. Essas máquinas transportam ar ambiente e podem fornecer oxigênio adicional pelo tubo ventilatório ou direto na máscara¹. O aparelho trabalha com dois níveis de pressão. Uma pressão inspiratória maior e outra pressão expiratória menor, que se alternam nas vias aéreas durante o ciclo respiratório. Normalmente, é administrado por máscara de ventilação nasal não invasiva, podendo ser administrado por outras interfaces. As duas pressões positivas associadas dão ao paciente um

conforto ao respirar, simulando uma respiração espontânea com acompanhamento da respiração voluntária do paciente²¹.

A configuração do respirador e sua parametrização dependem de vários fatores e deve ser ajustada ao paciente. Existem diferenças entre os aparelhos disponíveis e particularidades que são consideradas e realizadas exclusivamente por profissionais capacitados²¹. O preço disponível da tecnologia para o Brasil está apresentado no Quadro 2.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produtos para a saúde
Princípio	Dispositivo médico de média e alta complexidade de suporte à vida
Nome comercial	Ventilador pulmonar para suporte respiratório não invasivo
Apresentação	Ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP)
Indicação aprovada na ANVISA	Suporte ventilatório mecânico artificial não invasivo para insuficiência respiratória em condições cujo controle do próprio organismo sobre as funções respiratórias não é suficiente.
Indicação proposta	Tratamento da fibrose cística.
Forma de Administração	Instalação/manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar, intermitente ou contínua.
Descrição	Consiste na disponibilização/manutenção domiciliar do ventilador volumétrico tipo <i>bilevel</i> , apto a realizar ventilação nasal intermitente de pressão positiva. Encontram-se incluídos no procedimento o fornecimento de material de consumo mensal (oxigênio) e a substituição semestral de máscara de gel com touca.

Contraindicações: Paciente sem respiração espontânea. Na presença das seguintes condições, o médico deve ser consultado antes de utilizar o dispositivo: incapacidade para manter as vias respiratórias abertas ou eliminar as secreções de forma adequada; risco de aspiração dos conteúdos gástricos; diagnóstico de sinusite aguda ou otite no ouvido médio; alergia ou hipersensibilidade aos materiais da máscara, em que o risco de uma reação alérgica é superior aos benefícios do suporte ventilatório; epistaxe, causando a aspiração pulmonar de sangue; hipotensão.

Precauções: Risco de eventos indesejados relacionados a protocolos de cuidados respiratórios inconsistentes ou mal definidos; práticas inseguras no uso do ventilador; ausência ou insuficiência de informações sobre a evolução dos parâmetros desejados para monitorização; falhas da tecnologia do próprio ventilador. Preocupações de segurança relacionadas à tecnologia são tão relevantes quanto àquelas relacionadas a desconexões e problemas com alarmes. Muitos dos problemas de segurança mecânica podem ser detectados durante as verificações de rotina do ventilador, desde o processo fabril até o seu uso. As informações técnicas de cada equipamento em suas instruções devem ser levadas em consideração para evitar graves danos à saúde dos pacientes, além de desperdício dos recursos públicos²².

Eventos adversos: Pneumonias associadas à ventilação mecânica; lesões pulmonares induzidas pelo respirador; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA); edema pulmonar; embolia pulmonar; pneumotórax; infecção.

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.

APRESENTAÇÃO	Procedimento de instalação/manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar no SUS
VNI (03.01.05.006-6 - INSTALACAO / MANUTENCAO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA DOMICILIAR)	R\$ 27,50

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (consulta em 27/12/2020)

6 RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Pacientes com FC podem apresentar exacerbações da doença evoluindo para insuficiência respiratória hipercápnica, associada a aumento da carga de trabalho da respiração. Muitas vezes, esse quadro clínico requer internação em unidade de terapia intensiva devido à incapacidade dos músculos respiratórios compensarem a demanda aumentada. Embora não haja recomendação internacional corrente, essas exacerbações são frequentemente tratadas com VNI. A VNI diminui a carga imposta aos músculos respiratórios, aumenta a ventilação alveolar e as trocas gasosas e reverte o padrão ventilatório superficial e rápido, comumente adotado pelos pacientes com doença pulmonar avançada por FC²³.

A VNI é utilizada nas exacerbações da doença e no manejo da insuficiência respiratória crônica para melhorar a qualidade de vida, prevenir a deterioração da doença pulmonar e como ponte para o transplante, sem a morbidade associada à intubação endotraqueal. Oferece também a vantagem do uso intermitente que facilita a fala e a melhora da hipoxemia e da hipercapnia relacionadas ao período do sono.

Outra exacerbação da doença é a diminuição da potência respiratória neuromuscular durante o sono. Neste caso, há piora nas alterações pulmonares em pessoas com FC causando hipoventilação noturna, antes mesmo que a insuficiência respiratória seja evidente de dia. O uso da VNI nasal durante o sono com pressão positiva intermitente de dois níveis (BiPAP) é bem tolerada, melhorando a qualidade do sono e aumentando a capacidade de desempenho das atividades de vida diárias. Ao diminuir o esforço espontâneo inspiratório, há melhora da força dos músculos respiratórios, da energia gasta, do trabalho de respirar e da função pulmonar¹.

Apesar dos dados positivos, persistem controvérsias se o uso precoce atenuaria os efeitos iniciais da FC ou se diminuiria a progressão da falência respiratória. Pela falta de dados de benefícios ao longo prazo, não existem critérios validados sobre os melhores indicadores fisiológicos para o início da VNI, quais os desfechos ao longo prazo ou quais os parâmetros de controle de adequação ou eficácia^{9,1}. A VNI também pode ser usada durante o exercício nos pacientes com FC para melhorar a oxigenação e diminuir a dispneia, mas não há evidência no momento que suporte essa hipótese¹.

Os trabalhos sugerem que a VNI domiciliar seja considerada no tratamento da FC em pacientes com distúrbios do sono, hipercapnia, dessaturação noturna, aumento do esforço respiratório, tolerância pobre aos exercícios e diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) para menos do que 30% (Grau de recomendação 1C, ou seja, provenientes de relatos ou séries de casos). A eficácia pode ser avaliada pelos gases sanguíneos, oximetria noturna, polissonografia, tolerância aos exercícios, conforto do paciente e qualidade de vida (Grau de recomendação 1C)⁹.

Os critérios de gravidade para iniciar a VNI em pacientes com FC são variáveis e não há recomendações de consenso. Na ausência de evidência de alta qualidade, a abordagem para tratamento de pacientes com FC com VNI é individual. Devem ser considerados para a decisão os achados de hipercapnia grave na exacerbação aguda da doença, hipercapnia persistente, VEF1 < 25-30% do previsto e sintomas clínicos de distúrbios do sono ou de dessaturação noturna. A exacerbação da doença pulmonar é o critério mais comum para iniciar a VNI, seguida pela hipercapnia diurna persistente²⁴. A ponte para o transplante não é uma indicação universal para iniciar a VNI, mas deve ser considerada, já que há relatos de casos de pacientes colocados em VNI após deterioração da sua insuficiência respiratória crônica, que sobrevivem para o transplante pulmonar^{9,25}.

Em reunião de escopo para revisão do PCDT de FC foi sugerida a avaliação da ampliação de uso da VNI para casos de FC grave, com insuficiência respiratória avançada, além do tratamento padrão.

Deste modo, o objetivo deste relatório é avaliar a ampliação do uso da VNI e sua eficácia e segurança no que concerne ao tratamento da insuficiência respiratória avançada nos pacientes acometidos por FC e estabelecer critérios de uso, de uma tecnologia já incorporada ao SUS para o tratamento de doenças neuromusculares degenerativas.

7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram realizadas buscas nas bases de dados no Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 10 de março de 2021. A busca resultou em 217 referências, sendo que 16 estavam duplicadas. Foram lidos os títulos e resumos das 201 referências e selecionadas oito publicações para avaliação na íntegra. Ao final, uma revisão sistemática de 2017¹ de avaliação de VNI na FC e 1 ECR posterior à essa RS (2019)²⁶ foram incluídos.

A revisão sistemática incluída sumarizou dados de 10 ECRs, publicados entre 1997 e 2015 e envolvendo um total de 191 pacientes. O objetivo da revisão foi avaliar VNI em pacientes com FC *versus* tratamentos usuais que não envolviam ventilação. Dentre os 10 ECRs, seis avaliaram VNI *versus* fisioterapia usual na limpeza das vias aéreas; três avaliaram VNI durante o sono e um ECR avaliou VNI durante os exercícios. Os desfechos primários avaliados na RS foram mortalidade, qualidade de vida e distúrbios respiratórios durante o sono. Em relação ao tempo de uso do tratamento com VNI, sete ECR avaliaram apenas uma sessão de VNI, um ECR avaliou duas semanas de intervenção, um ECR avaliou seis semanas e, por fim um ECR avaliou após três meses de tratamento¹.

Já o ECR publicado em 2019, após a RS, comparou a VNI associada ou não à oxigenoterapia ($VNI\pm O_2$) noturno versus oxigenioterapia de baixo fluxo (LFO_2) diurno em um estudo de 12 meses, envolvendo 29 adultos com FC e dessaturação durante o sono. O objetivo primário do estudo foi avaliar se esses pacientes eram menos propensos a desenvolverem hipercapnia com $VNI\pm O_2$, quando comparados à terapia com LFO_2 ou se alcançavam os critérios de falha terapêutica em 12 meses. O desfecho primário do ECR foi sobrevida livre de eventos, mensurada de acordo com o número de pessoas sem eventos cumulativamente, ao longo dos 12 meses. Os pacientes foram randomizados para $VNI\pm O_2$ (n=14) ou LFO_2 (n=15) e avaliados após três, seis e 12 meses. Os desfechos secundários mensurados foram hospitalizações, função pulmonar, gases arteriais (GA), qualidade do sono por meio do Inventário de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e qualidade de vida (QV) relacionada à saúde, por meio do SF-36²⁶.

7.1 Efeitos desejáveis

Os principais desfechos avaliados neste PTC foram: 1) melhora da sobrevida; 2) redução das hospitalizações; e 3) melhora de qualidade de vida. Os desfechos secundários avaliados neste relatório foram: mortalidade, sintomas de distúrbios respiratórios do sono; tolerância ao exercício, função pulmonar, trocas gasosas, adesão ao tratamento e os efeitos adversos. Informações especificadas para cada estudo foram relatadas com mais detalhes no Anexo 1.

7.1.1 Melhora da sobrevida

Tratamento com VNI noturna

Somente um ECR avaliou sobrevida livre de eventos ao longo de um ano, acompanhando 29 pacientes. Do total, 18 pacientes atingiram o critério para sobrevida livre de eventos no período. O grupo da $VNI\pm O_2$ noturna teve 33% (IC 95%: 5% a 58%) e 46% (IC 95%: 10% a 68%) maior incidência de sobrevida livre de eventos em 3 e 12 meses comparado ao grupo com LFO_2 diurno. Não houve diferença entre os grupos em seis meses, com diferença de risco = 26% (IC 95%: -7% a 52%)²⁶.

7.1.2 Redução de hospitalizações

VNI para a limpeza das vias aéreas

Um ECR incluído na RS relatou o número de dias passados no hospital e o tempo até a próxima admissão (Dwyer 2015). Não houve diferença entre os grupos de VNI e fisioterapia respiratória no tempo de internação hospitalar, diferença média (DM= -0,05 dias [IC 95% -3,06 a 2,06]) e nem no tempo para a próxima admissão (DM= 26 dias [95% -85,61 a 137,61])¹.

Tratamento com VNI noturna

Um ECR relatou que não há diferença entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ diurno para taxa de hospitalização em 3 meses (DM= -0,5; IC 95% -1,1 a 0,1), 6 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,6 a 0,8) e 12 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,8 a 1,0)²⁶.

7.1.3 Melhora da qualidade de vida

VNI para a limpeza das vias aéreas

Na avaliação da qualidade de vida, apenas um estudo da RS avaliou por questionário específico para FC (Dwyer 2015; n = 40), não mostrando diferença no domínio físico (DM= -4,0; IC 95% - 20,05 a 12,05) ou domínio de saúde (DM= 3,00 [IC 95% -12,52 a 18,52]). Porém, houve diferença significativa favorecendo a VNI no domínio respiratório (DM= 11,00 [IC 95% 0,58 a 21,42])¹.

Tratamento com VNI noturna

Um estudo incluído na RS (Young 2008; n=8) avaliou a qualidade de vida, no qual não houve diferença significativa entre os grupos da comparação de VNI vs. oxigênio, após questionário específico para FC (DM= 3,0 [IC 95% -15,73 a 21,73]). Também não houve diferença entre os grupos da comparação de VNI vs. ar ambiente (DM= 7,0 [IC 95% -11,73 a 25,73])¹.

Outro ECR mostrou que a qualidade de vida também não foi diferente entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ diurno nem no componente físico, nem no componente mental do SF-36. Em três meses, os resultados dos componentes físico e mental, foram respectivamente DM físico: 6 (IC 95% -11 a 23) e DM mental: 6 (IC 95% -4 a 16); em 6 meses DM físico: 2 (IC 95% -20 a 24) e DM mental: 1 (IC 95% -12 a 14); e 12 meses DM físico: 2 [IC 95% -20 a 24] e DM mental: 2 [IC 95% -17 a 21]²⁶.

7.1.4 Mortalidade

Independentemente da comparação, nenhum estudo incluído neste relatório avaliou o desfecho mortalidade.

7.1.5 Sintomas de distúrbios respiratórios do sono

Tratamento com VNI noturna

Um estudo incluído na RS (Young 2008; n=8), avaliou a sonolência diurna como distúrbio respiratório do sono. Não houve diferença significativa entre os grupos VNI versus oxigenoterapia, para o escore de sonolência de Epworth diurno (DM= 00,0 [IC 95% -5,57 a 5,57]) ou o escore do índice global de qualidade do sono de Pittsburg (PSQI) de

sonolência diurna, (DM=00,0 [IC 95% - 2,62 a 2,62]). Da mesma forma, para a comparação entre VNI versus ar ambiente, não houve diferenças significativas entre os grupos para o escore de sonolência de Epworth diurno, (DM= 00,0 [IC 95% - 5,07 a 5,07]) ou o escore PSQI, (DM= -1,0% [IC 95% -4,04 a 2,04])²⁷.

Os dados de sintomas de distúrbios respiratórios do sono do ECR incluído não mostram diferença entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ em 3 meses (DM= 1 [IC 95% -2 a 4]), em 6 meses (DM: 1 [IC 95% -2 a 4]) e 12 meses (DM: 2 [IC 95% -1 a 5])²⁶.

7.1.6 Tolerância ao exercício

VNI para a limpeza das vias aéreas

Um estudo incluído na RS (Dwyer 2015; n = 40) relatou tolerância ao exercício usando o teste *shuttle* modificado. Não houve diferença entre os grupos de VNI versus fisioterapia respiratória em até duas semanas (DM= -15,00 [IC 95% - 260,0 a 230,0]).

Tratamento com VNI durante o exercício

Um estudo incluído na RS (Lima 2014) apontou que o grupo VNI andou em média 415,38 metros (DP = 77,52 metros) comparado a 386,92 metros (DP = 84,89 metros) para o mesmo teste, sem VNI; p = 0,039. Porém, quando esses dados foram colocados no Review Manager, o resultado não mostrou diferença entre os grupos (DM = 28,46; IC 95% - 34,03 a 90,95; p=0,37).

7.1.7 Função pulmonar

VNI para a limpeza das vias aéreas

Na RS, a função pulmonar foi avaliada por meio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁), capacidade vital forçada (CVF) e taxa de fluxo expiratório médio forçado (FEF).

FEV₁ foi avaliado por cinco estudos da RS, dois destes relataram FEV₁ em litros (L) pós-tratamento (Holland 2003; Placidi 2006) e três relataram FEV₁% previsto pós-tratamento (Dwyer 2015; Fauroux 1999; Rodriguez Hortal 2016).

- FEV₁ L: após uma semana, não houve diferença entre os grupos quando a VNI foi comparada à tosse dirigida (DM=-0,03 L [IC 95% -0,17 a 0,12]) ou comparada à pressão expiratória positiva (PEP) (DM=-0,05 L [IC 95 % -0,22 a 0,12])^{28,29}.
- FEV₁ % previsto pós-tratamento: um estudo mostra que não houve diferença entre VNI e técnicas de fisioterapia respiratória após uma semana (DM= -0,90% [IC 95% -17,41 a 15,61])³⁰. Um outro estudo

comparou VNI com toda a assistência hospitalar abrangente combinada, em até duas semanas, e mostra que também não houve diferença entre os grupos (DM= 1,30% [IC 95% -7,32 a 9,92])³¹.

CVF foi avaliado por quatro estudos da RS, dois destes relataram CVF em litros (L) (Holland 2003; Placidi 2006) e dois relataram CVF% previsto (Fauroux 1999; Rodriguez Hortal 2016).

- CVF L: em até uma semana, não houve diferença de VNI versus tosse dirigida (DM= 0 L [IC 95% -0,30 a 0,30]), ou VNI versus PEP (DM= -0,07 L [IC 95% -0,47 a 0,33])^{28,29}.
- CVF %: após uma semana, não houve diferença entre VNI e tosse dirigida, (DM= 0,40% (IC 95% -13,46 a 14,26)³².

FEF foi avaliado em três estudos da RS, dois destes relataram FEF em L (Holland 2003; Placidi 2006) e um relatou em % (Fauroux 1999).

- FEF L: após uma semana, não houve diferença entre VNI e tosse dirigida, (DM= -0 L [IC 95% -0,08 a 0,07]) ou entre VNI versus PEP (DM= -0 L [IC 95% -0,07 a 0,07])^{28,29}.
- FEF %: após uma semana, não houve diferença entre VNI e tosse dirigida (DM= -6,0% [IC 95% -28,03 a 16,03])³⁰.

Tratamento com VNI noturna

- *Função pulmonar durante o sono*

Um estudo da RS relatou a função pulmonar durante o sono em uma única noite³³. Ao comparar VNI e oxigênio, a RS mostrou uma diferença significativa no volume minuto (VM) em favor da VNI durante o sono REM (DM= 1,48 L / m [IC 95% 0,74 a 2,22]); porém não houve diferença entre os grupos para o sono NREM (DM= 0,49 L / m [IC 95% -0,29 a 1,27]). Para o volume corrente (VT) a RS mostra uma diferença significativa no volume corrente (VC) durante o sono REM, (DM= 0,08 L [IC 95% 0,04 a 0,12]) e o sono NREM (DM= 0,03 L [IC 95% 0,01 a 0,05]). Quanto à frequência respiratória durante o sono, houve uma diferença significativa entre os grupos de VNI e oxigênio durante o sono REM (DM= -1,84 respirações por minuto [IC 95% -3,25 a -0,43]), mas não durante o sono NREM (DM= -1,15 [IC 95% -2,48 a 0,18])³³.

- *Função pulmonar enquanto acordado*

Um outro estudo da RS comparou VNI versus oxigênio e mostrou que não houve diferenças significativas no VEF₁% previsto (DM= 1,0% [IC 95% -8,13 a 10,13]) ou na CVF% (DM= 4,00% [IC 95% -11,22 a 19,22])²⁷.

O ECR incluído mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ na função pulmonar avaliando a capacidade pulmonar total em 3 meses (DM: 1 [IC 95% -2 a 4]), em 6 meses (DM: 1 [IC 95% -4 a 6]) e 12 meses (DM: 4 [IC 95% -1 a 9]). Os resultados da gasometria arterial mostram que não houve diferença

entre os grupos em relação a PaO₂ noturno (mmHg) em 3 meses (DM: 6 [IC 95% -6 a 18]), em 6 meses (DM: -4 [IC 95% -10 a 2]) e após 12 meses (DM: 1 [IC 95% -16 a 18])²⁶.

Tratamento com VNI durante o exercício

Um estudo incluído na RS (Lima 2014) mensurou os dados da função pulmonar (FEV₁, FVC, FEF, VM, VC e frequência respiratória) como valores medianos (intervalo interquartil (IQR)) e, portanto, não pôde ser analisado no Review Manager. O artigo original relatou que não houve diferenças entre os grupos na função pulmonar ou nos índices de ventilação³⁴.

7.1.8 Trocas gasosas

VNI para a limpeza das vias aéreas

Trocas gasosas foram avaliadas em cinco estudos da RS (Fauroux 1999; Kofler 1998; Placidi 2006; Holland 2003; Rodriguez Hortal 2016). No primeiro estudo a saturação de hemoglobina com oxigênio no sangue arterial (SpO₂) foi significativamente mais baixa durante a fisioterapia respiratória do que durante a VNI, (DM= 1,0 [IC 95% 0,29-1,71]) portanto, a SpO₂ média foi melhor no grupo VNI³⁰. O segundo estudo avaliou a mudança na SpO₂ durante o tratamento e houve melhora significativamente maior após VNI comparado a fisioterapia respiratória, incluindo PEP, (DM= 1,16% [IC 95% 0,08 a 2,24])³⁵. O terceiro estudo mostrou que não houve diferença significativa na SpO₂ após a desobstrução das vias aéreas ao comparar a VNI com a fisioterapia respiratória incluindo tosse dirigida, (DM= 0,20% [IC 95% -0,74 a 1,14]), ou quando comparando VNI com fisioterapia respiratória incluindo PEP, (DM= -0,10% [IC de 95% -0,98 a 0,78])²⁹. O quarto estudo aponta que a adição de VNI resultou em uma redução significativa na proporção do tempo de tratamento quando a SpO₂ estava abaixo de 90% (P = 0,001)²⁸. Por fim, o quinto estudo relatou a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) e não mostrou diferença entre VNI e PEP em PaCO₂, (DM= 0,02 [IC de 95% -0,39 a 0,43])³².

Tratamento com VNI noturna

Apenas um estudo da revisão sistemática avaliou as trocas gasosas no tratamento com VNI noturna, mas não encontrou nenhuma diferença significativa para qualquer comparação ou parâmetro avaliado (Young 2008). Na comparação de VNI e oxigenoterapia em curto prazo, não houve diferença entre os grupos para: pH (DM= 0 [IC 95% -0,03 a 0,03]); PaO₂ (DM= -4,0 mmHg [IC 95% -13,43 a 5,43]); PaCO₂ (DM= -1,0 mmHg [IC 95% -7,10 a 5,10]); e SaO₂% (DM= -2,0% [IC 95% -6,06 a 2,06]). Da mesma forma, na comparação de VNI e ar ambiente, não houve diferenças entre os grupos para: pH (DM= 0,01 [IC 95% -0,02 a 0,04]); PaO₂ (DM= -2,0 mmHg [IC 95% -8,58 a 4,58]); PaCO₂ (DM= -2,0 mmHg [IC 95% -8,10 a 4,10]); e SaO₂%, (DM= -1,00% [IC 95% -4,62 a 2,62])²⁷.

Tratamento com VNI durante o exercício

Um estudo incluído na RS (Lima 2014) mensurou os dados trocas gasosas durante o exercício como valores medianos (intervalo interquartil (IQR)) e, portanto, não pôde ser analisado no Review Manager. O artigo original relatou que não houve diferenças entre os grupos na SpO₂ entre os grupos após o teste de caminhada em esteira³⁴.

7.1.9 Adesão ao tratamento

VNI para a limpeza das vias aéreas

Quatro estudos da RS incluíram informações sobre preferência e adesão do tratamento (Fauroux 1999; Holland 2003; Kofler 1998; Placidi 2006). Em três estudos mais participantes afirmaram que preferiam a VNI a outro método de desobstrução das vias aéreas^{28,30,35}. Em um estudo, 87,5% participantes afirmaram que preferiam VNI à fisioterapia respiratória e dois participantes não tinham preferência³⁰. Em outro estudo, 57,7% dos participantes preferiram o tratamento com VNI, 30,8% afirmaram que preferiam o tratamento padrão e 11,5% não tinham preferência²⁸. O terceiro relatou que 60% dos participantes preferiram VNI, 25% preferiram PEP e 15% dos participantes não tinham preferências³⁵. Por fim, no quarto estudo nenhuma diferença estatística foi observada na preferência entre fisioterapia respiratória (incluindo PEP) e VNI²⁹.

Tratamento com VNI noturna

Dois estudos da RS analisaram a preferência de tratamento (Gozal 1997; Young 2008). O primeiro estudo relatou que 66,6% dos participantes preferiram oxigenoterapia do que a VNI³⁶. O segundo relatou que 50% dos participantes classificaram o oxigênio como o mais confortável e preferiram-no como terapia de longo prazo, enquanto 37,5% preferiram VNI²⁷.

7.2 Efeitos indesejáveis

7.2.1 VNI para a limpeza das vias aéreas

Três estudos da RS não avaliaram os eventos adversos (Fauroux 1999; Placidi 2006; Rodriguez Hortal 2016). Dois estudos relataram que não houve efeitos indesejáveis (Kofler 1998; Dwyer 2015). Holland e colaboradores (2003) relataram que um participante desistiu no início do estudo por causa da dor no teste dos músculos respiratórios²⁸.

7.2.2 Tratamento com VNI noturna

Um estudo da RS não avaliou os eventos adversos (Gozal 1997). Um estudo relatou desvios consequentes no tratamento em um participante que não foi capaz de tolerar aumentos na pressão inspiratória positiva nas vias aéreas (Milross 2001). Outro estudo relatou que quatro participantes desistiram: um participante desistiu do grupo de VNI, pois

não tolerou a intervenção devido ao desconforto da máscara; um participante retirou o consentimento após ter desenvolvido um pneumotórax durante o uso da oxigenoterapia, o que foi considerado coincidência; e dois participantes experimentaram aerofagia que se resolveu quando a pressão inspiratória positiva nas vias aéreas foi reduzida em 2 cm H₂O (Young 2008)¹.

8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade geral da evidência direta foi avaliada pela abordagem GRADE para os desfechos primários de cada comparação que foram apresentados de forma descritiva (Quadro 3). Na comparação VNI *versus* outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas a qualidade geral da evidência foi muito baixa para qualidade de vida. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo 40 pacientes.

Na comparação VNI durante o sono *versus* outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas a noite, a qualidade geral da evidência foi muito baixa para qualidade de vida. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo oito pacientes e apresentou um amplo intervalo de confiança.

Para a comparação de VNI durante o exercício *versus* nenhuma intervenção, a qualidade geral da evidência foi muito baixa. Nenhum dos desfechos primários foram avaliados durante a prática de exercícios. O principal desfecho nomeado pelo estudo foi a distância percorrida em esteira durante 6 minutos (teste de caminhada de 6 minutos). Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés, a inconsistência na interpretação dos dados apresentados pelo autor e os dados plotados no *review manager*. Evidência indireta, sendo que o estudo incluiu somente crianças e adolescentes e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo 13 pacientes.

Por fim, na comparação entre VNI + O₂ noturna *versus* oxigenoterapia de baixo fluxo diurna a qualidade geral da evidência foi muito baixa para ambos os desfechos avaliados, envolvendo apenas um estudo. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo 29 pacientes.

Quadro 3. Avaliação GRADE da qualidade da evidência dor musculoesquelética crônica.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Qualidade da evidência
	Intervenção	Comparador	
VNI comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas			
Qualidade de Vida (Domínio Físico, Saúde e respiratório) (n=1)	19	21	⊕○○○ MUITO BAIXA
VNI durante o sono comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas a noite			
Qualidade de Vida (n=1)	4	4	⊕○○○ MUITO BAIXA
Sintomas respiratórios durante o sono (n=1)	4	4	⊕○○○ MUITO BAIXA
VNI durante o exercício comparado a nenhuma intervenção			
Distância percorrida em 6 minutos (n=1)	7	6	⊕○○○ MUITO BAIXA
VNI + O2 noturno comparado a oxigenoterapia de baixo fluxo diurno			
Sobrevida livre de eventos (n=1)	14	15	⊕○○○ MUITO BAIXA
Taxa de internação (n=1)	14	15	⊕○○○ MUITO BAIXA
Qualidade de vida (n=1)	14	15	⊕○○○ MUITO BAIXA
Qualidade do Sono (n=1)	14	15	⊕○○○ MUITO BAIXA

9 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

VNI para a limpeza das vias aéreas

Há incerteza sobre os efeitos desejáveis da VNI para limpeza das vias aéreas comparado a diferentes métodos alternativos de fisioterapia respiratória. Sobrevida não foi avaliada; não houve diferença entre os grupos de VNI e fisioterapia respiratória no tempo de internação hospitalar, nem no tempo para a próxima admissão; e a qualidade de vida foi superior no grupo VNI para o domínio respiratório. Além disso, houve maior facilidade de limpeza das vias aéreas com a VNI, com preferência dessa tecnologia pelos pacientes. Não ficou evidente a melhora da expectoração, mas houve melhora dos parâmetros de função pulmonar. Por outro lado, dentre seis estudos da RS, três não avaliaram EAs, dois estudos relataram que não houve EAs e um estudo relatou que um participante do grupo VNI desistiu no início do estudo por causa da dor no teste dos músculos respiratórios¹.

Tratamento com VNI noturna

Sobre os efeitos desejáveis, um ECR mostrou que 18 entre 29 pacientes atingiram o critério para sobrevida livre de eventos no período. Assim, o grupo da VNI±O₂ noturna teve 33% e 46% mais sobrevida livre de eventos em 3 e 12 meses comparado ao grupo com LFO₂ diurno. Não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ diurno para taxa de hospitalização ou para qualidade de vida em 3, 6 ou 12 meses. Também não foi possível mostrar diferenças na qualidade do sono e nas medidas de função pulmonar, trocas gasosas, adesão ao tratamento, preferências, CO₂

noturno^{1,26}. Por outro lado, entre três estudos da RS, um não avaliou os eventos adversos, um outro estudo relatou desvios consequentes no tratamento em um participante que não foi capaz de tolerar aumentos na pressão inspiratória positiva nas vias aéreas, e por fim um outro estudo relatou que quatro participantes desistiram do estudo: um participante desistiu do grupo de VNI, pois não tolerou a VNI devido ao desconforto da máscara; um participante retirou o consentimento após ter desenvolvido um pneumotórax durante o uso do ar, o que foi considerado coincidência; e dois participantes experimentaram aerofagia que se resolveu quando a pressão inspiratória positiva nas vias aéreas foi reduzida em 2 cm H₂O¹.

Tratamento com VNI durante o exercício

Há incerteza sobre os efeitos desejáveis da VNI durante o exercício. O estudo não relatou nenhum dos desfechos primários da revisão. O principal desfecho nomeado pelo estudo foi a distância percorrida em esteira durante 6 minutos, sendo que o grupo VNI andou em média 415,38 metros (DP = 77,52 metros) comparado a 386,92 metros (DP = 84,89 metros para o mesmo teste sem VNI; p = 0,039. Porém, quando esses dados foram colocados no *review manager*, o resultado não mostrou diferença entre os grupos (DM: 28,46; IC 95% -34,03 a 90,95; p=0,37). Para os desfechos secundários, não houve diferenças entre os grupos na função pulmonar, trocas gasosas, sintomas respiratórios, produção de expectoração ou na tolerância ao exercício. Por outro lado, não há dados de efeitos indesejáveis com o uso da VNI durante o exercício¹.

10 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi utilizada a árvore de decisão para a realização do modelo de Avaliação Econômica (AE) da ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea (VNI – *Bilevel Positive Airway Pressure* [BiPAP]) no tratamento das manifestações pulmonares de pessoas com FC e insuficiência respiratória avançada. A análise detalhada encontra-se no Anexo 2 do presente documento.

Para isso, a VNI foi comparada a oxigenoterapia, considerando um horizonte temporal de um ano, na perspectiva do SUS. A medida de efetividade escolhida foi sobrevida livre de progressão, que é definida pela ocorrência de evento. Foi considerado como evento (hipercapnia com PaCO₂ > 60 mmHg ou aumento da PaCO₂ de > 10 mmHg da basal ou aumento da TcCO₂ > 10 mmHg), transplante pulmonar ou morte, conforme apresentado anteriormente na análise clínica deste relatório^{26,37}.

A intervenção foi composta pela ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea, a qual pode ser administrada por máscara nasal, oral ou facial. Adicionalmente, devido a VNI ser considerada uma intervenção adjuvante no tratamento de pessoas com FC e insuficiência respiratória avançada, a mesma foi associada com técnicas

de fisioterapia respiratória e oxigenoterapia. O comparador (tratamento atualmente utilizado no SUS) foi composto pela oxigenioterapia em associação com as técnicas de fisioterapia respiratória.

O custo do tratamento mensal da VNI foi classificado de acordo com os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP) e considerou a realização do procedimento mais o custo do acompanhamento mensal para VNI; por sua vez, a oxigenoterapia considerou apenas a realização do procedimento. O custo do acompanhamento e ocorrência de evento foi o mesmo para ambos os grupos de intervenção.

Os resultados apontam que a VNI apresenta maior efetividade e maior custo. O uso da VNI apresenta uma Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 157.753,96 por QALY ganho quando comparado ao uso de oxigenoterapia (Quadro 4). Foram realizadas análises de sensibilidade: 1) A análise de sensibilidade univariada apresentada por meio do Diagrama de Tornado demonstrou que as variáveis que mais impactaram no modelo foram o *utility* dos pacientes sem a ocorrência de evento, *utility* dos pacientes com a ocorrência de evento e o custo do VNI; 2) A análise de sensibilidade probabilística Método de Monte Carlo (PSA) demonstrou que após 10.000 alterações aleatórias das variáveis, a oxigenoterapia foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar até R\$ 450.000.

Quadro 4. Análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade
O2	R\$ 1.420,41		0,54			2.651,34
VNI	R\$ 11.813,51	R\$ 10.393,10	0,60	0,07	157.753,96	19.636,36

As principais limitações foram: 1) as medidas de efetividade foram oriundas da revisão sistemática (cuja confiança na evidência foi muito baixa para a maioria das comparações nos diferentes desfechos) e ajustadas para o presente modelo. 2) A efetividade foi avaliada considerando diferentes desfechos (transplante, falha terapêutica e mortalidade). Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição da ocorrência de evento. 3) O *utility* utilizado foi proveniente de outro estudo, o qual foi calculado para a mesma população desta análise e pode apresentar alteração considerando que não foi realizada para a população do Brasil e nem para o contexto do SUS.

Considerando a perspectiva do SUS a incorporação da VNI permite a melhora da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística com um custo adicional. Cabe ressaltar que o tratamento atualmente disponível (oxigenoterapia) não apresenta custo para o SUS considerando os valores de referência do SIGTAP, desta forma qualquer nova proposta de incorporação irá apresentar um custo adicional de uso. Nesse sentido, os resultados devem ser interpretados com cautela considerando a totalidade do SUS e não cenários específicos de cada instituição participante deste sistema de saúde.

11 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

No intuito de simular o impacto financeiro da incorporação da VNI para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada no SUS, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO). A perspectiva adotada foi a do SUS e foi adotado um horizonte temporal de cinco anos (2022 - 2026). A VNI é considerada uma terapia adjuvante no tratamento da FC avançada no SUS, ou seja, o tratamento padrão consistido por técnicas de fisioterapia respiratória, acompanhamento médico e oxigenoterapia continuam sendo utilizadas pelo paciente. Por esse motivo foi calculado o impacto orçamentário incremental da VNI para o presente relatório considerando somente os custos da VNI, já que as demais abordagens não deixariam de ser ofertadas. A análise detalhada encontra-se no Anexo 3 do presente documento.

Para o cálculo da população elegível foram consultados os dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), que tinham 5.128 pacientes com registro e/ou seguimento durante o ano de 2017³⁸. Considerando que o número de pacientes cresce anualmente desde a criação do relatório em função do aumento da triagem e que se estima um subregistro de casos, foi considerada que a população atual de pacientes com FC seja de aproximadamente 7.000 pacientes. Foi estimado que uma taxa de 10% dos pacientes com FC apresentariam indicação de uso de VNI por apresentarem doença respiratória avançada. Como cenários alternativos, foram consideradas taxas de variabilidade arbitrária de 25%, ou seja, variando a amostra entre 7,5% e 12,5%.

Foram inseridos na análise os custos de aquisição da tecnologia, uma vez que o procedimento de instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar e a assistência profissional para o acompanhamento dos pacientes já são contemplados no SUS para outras condições clínicas. Assim, para fins de definição do custo dos procedimentos foi consultada a Tabela Unificada do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS):

- Procedimento: 03.01.05.006-6 - INSTALACAO / MANUTENCAO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA DOMICILIAR, com custo de R\$ 27,50 por dia.
- Procedimento 03.01.05.001-5 - ACOMPANHAMENTO E AVALIACAO DOMICILIAR DE PACIENTE SUBMETIDO À VENTILAÇÃO MECANICA NÃO INVASIVA - PACIENTE/MÊS, com custo de R\$ 55,00 por mês.

Considerando que a intervenção será implementada em pacientes com insuficiência respiratória avançada, que na prática clínica ocorre em pacientes em fase avançada da doença ou em fila de espera para o transplante pulmonar, foi estimado um tempo médio de uso de 12 meses, com uma variabilidade arbitrária de 25%, ou seja, variando de 9 a 15 meses, nos cenários alternativos.

Para estimar a variação no número de pacientes no período de cinco anos, foi considerada a expectativa de crescimento populacional no Brasil no período, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): 0,77% ao ano³⁹.

Considerando as premissas acima foram estimados os seguintes cenários: o caso base, no qual considera a implementação da VNI incremental utilizando a melhor estimativa média; e os cenários alternativos, que considera uma variabilidade arbitrária de 25% tanto na população quanto no tempo de uso da VNI, e assim, constituindo os cenários: conservador e arrojado.

Estima-se que a incorporação da VNI para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada poderá acarretar um impacto orçamentário incremental de R\$ 7.392.000,00 ao final do primeiro ano e um total acumulado de R\$37.530.240,00 ao final de cinco anos (Tabela 1). Na análise de sensibilidade, foram observados valores de R\$ 21 milhões no cenário conservador, e acima de R\$ 59 milhões no cenário arrojado, para o período de 5 anos.

Tabela 1. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada.

	2022	2023	2024	2025	2026	TOTAL
Impacto orçamentário incremental	R\$ 7.392.000,00	R\$ 7.444.800,00	R\$ 7.508.160,00	R\$ 7.560.960,00	R\$ 7.624.320,00	R\$ 37.530.240,00

As principais limitações das análises de impacto orçamentário deste relatório foram: 1) as incertezas quanto a prevalência de FC e doença pulmonar avançada no Brasil; e 2) incertezas no tempo de uso da VNI nessa população. Apesar da ausência destes dados na literatura entendemos que esta foi a melhor opção para estimar uma previsão das consequências financeiras incrementais relacionadas a ampliação de uso de VNI para pacientes com FC e doença respiratória avançada no SUS.

12 ACEITABILIDADE

A adesão e aceitabilidade da VNI em pacientes com FC associada a insuficiência respiratória avançada vão depender de diversos fatores, como por exemplo, o tipo da máscara utilizada, seja por máscara nasal, bucal ou facial; o tempo de duração da sessão da terapia e do tratamento completo; o momento que a VNI será aplicada, seja durante o exercício, durante o sono ou para limpeza de vias aéreas; se a terapia será aplicada em crianças ou adultos ou associada ou não a outras terapias.

Na revisão sistemática apresentada¹, quatro de seis estudos comparando a VNI com outras técnicas de desobstrução das vias aéreas incluíram informações sobre a resposta subjetiva à VNI (Fauroux 1999; Holland 2003; Kofler 1998; Placidi 2006). Em três RCT (n = 62), mais participantes afirmaram que preferiam a VNI a outro método de desobstrução das vias aéreas (Fauroux 1999; Holland 2003; Kofler 1998). No estudo de Fauroux e colaboradores (1999) 14 entre os 16 participantes do estudo, afirmaram que preferiam VNI à fisioterapia respiratória e dois participantes não

tinham preferência entre as opções terapêuticas. Já no estudo de Holland e colaboradores (2003) 15 entre os 26 participantes do estudo preferiram o tratamento com VNI, sendo que oito dos 26 pacientes, afirmaram que preferiam o tratamento padrão e três pacientes afirmaram que não tinham preferência entre as opções terapêuticas. Por fim, Kofler e colaboradores (1998) relataram que 12 entre 20 participantes preferiram VNI, cinco entre 20 participantes preferiram PEP e três entre 20 participantes não tinham preferências¹.

Por outro lado, a adesão e aceitabilidade do uso da VNI durante o sono foi avaliada em dois estudos (Gozal 1997; Young 2008; n = 14). Gozal e colaboradores (1997) relataram que quatro em cada seis participantes (67%) preferiram oxigênio quando comparado à VNI. No estudo de Young e colaboradores (2008) foi relatado que quatro entre oito participantes (50%) classificaram o oxigênio como o mais confortável, enquanto dois classificaram o oxigênio e o ar como igualmente confortáveis (25%). Assim, nesse estudo quatro entre oito participantes preferiram o oxigênio como terapia de longo prazo (50%), enquanto três preferiram a VNI (37,5%); nenhum participante selecionou o ar (placebo) como seu tratamento preferido¹. Por fim, o uso da VNI noturna de Milross e colaboradores (2019) mostrou que apenas 1 em 14 participantes foi incapaz de tolerar a terapia de VNI durante o sono²⁶.

13 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A VNI já é ofertada pelo SUS para doenças neuromusculares degenerativas, sendo assim, as questões de implementação estão consolidadas. A tecnologia avaliada é de fácil uso e manutenção, podendo ser utilizados em crianças ou adultos. É importante destacar que pacientes e cuidadores devem ser orientados quanto à assepsia; manuseio; contraindicações; os cuidados com o umidificador e instruções sobre o posicionamento do paciente para o uso da VNI. Por fim, para a implementação da VNI, adultos com FC precisam de um processo de aprendizagem e adaptação ao procedimento.

De acordo com dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) - Ministério da Saúde, entre os anos de 2015 e 2019 foram gastos em média R\$ 14,4 milhões por ano com instalação/ manutenção da tecnologia e acompanhamento domiciliar de pacientes com doenças neuromusculares em uso de VNI no SUS. Estima-se que a ampliação de uso para pacientes com FC associada a insuficiência respiratória avançada incrementaria a necessidade de recursos em cerca de 50% (aproximadamente R\$ 7 milhões por ano no cenário base). O fator que mais impactou no custo foi a duração de uso da VNI, considerando a necessidade estimada de uso prolongado da tecnologia em pacientes com insuficiência respiratória avançada.

14 RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido (NICE - *The National Institute for Health and Care Excellence*) orienta considerar a utilização de VNI em pacientes com FC e doença pulmonar moderada a grave que não consigam limpar seus pulmões apenas com as técnicas usuais de fisioterapia⁴⁰.

Não foram encontradas recomendações para VNI em nenhuma das seguintes agências internacionais de ATS: *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *All Wales Medicines Strategy Groups (AWMSG)*, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto da FC, sabe-se que a VNI pode ser um meio temporário de reverter ou diminuir a progressão da insuficiência respiratória aguda ou crônica, provendo suporte ventilatório e evitando a intubação endotraqueal. O uso apropriado desse dispositivo pode melhorar a mecânica pulmonar pelo aumento do fluxo de ar e das trocas gasosas, com diminuição do trabalho respiratório, atuando como um músculo respiratório acessório externo. Assim, a VNI tem sido usada para ajudar os pacientes com FC associada a insuficiência respiratória avançada a respirar melhor, limpar o muco, melhorar a respiração noturna, diminuir a insuficiência ventilatória e melhorar a tolerância aos exercícios¹.

Na revisão sistemática realizada para a elaboração deste relatório, foram identificadas evidências de certeza muito baixa sobre a melhora da sobrevida livre de eventos em pacientes que receberam VNI \pm O₂ em comparação a terapia de O₂ de baixo fluxo, bem como evidências de melhora significativa no domínio respiratório dos escores de qualidade de vida em pacientes submetidos à VNI. A literatura encontrada reforça a segurança, eficácia e viabilidade da VNI como terapia adjunta para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada¹. Porém, as evidências são ainda limitadas para sustentar o uso da VNI como tratamento clínico da FC.

Outros desfechos importantes, como por exemplo, qualidade de vida e qualidade do sono, não mostraram ser superior à oxigenoterapia ou outras técnicas fisioterapêuticas manuais para a limpeza de vias aéreas ou durante o sono. Porém, esses resultados foram avaliados com certeza muito baixa da evidência e pode ser que novos estudos futuros possam mudar esses achados. No presente relatório, não foram encontrados estudos que testaram os desfechos mais importantes sobre o uso de VNI durante exercícios para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada. Portanto, ainda são necessários estudos controlados randomizados para responder esta pergunta.

Por outro lado, para desfechos definidos como secundários nos estudos incluídos, observou-se uma maior facilidade de limpeza das vias aéreas com VNI quando comparada às técnicas usuais de fisioterapia, permitindo melhora da força muscular expiratória e do padrão respiratório, preservando a força muscular e reduzindo o esforço respiratório

dos pacientes, sem evidência de melhora da função pulmonar. O uso da VNI de suporte durante o sono, em uma única sessão, mostrou benefícios ao diminuir a hipoventilação noturna dos pacientes com doença grave quando comparado à oxigenioterapia ou ar ambiente, com aumento da SpO₂, sem hipercapnia. O uso prolongado por 6 semanas melhorou a hipercapnia noturna, a tolerância aos exercícios e a qualidade de vida. Não houve evidência de melhora nas hospitalizações, na função pulmonar ou nas trocas gasosas.

A abordagem terapêutica atual da FC baseia-se na eliminação do muco para limpar as vias aéreas obstruídas e na antibioticoterapia para evitar infecções repetitivas que vão remodelando a arquitetura pulmonar e causando alterações estruturais e irreversíveis na mesma. A fisioterapia respiratória é sempre recomendada no paciente com FC frente à gravidade da doença⁴¹. Um ponto importante de destaque é que a VNI já tem tradição de uso no SUS e já está disponibilizada para outras insuficiências respiratórias causadas por doenças neuromusculares degenerativas.

As diretrizes clínicas ou agências de ATS do NICE, CFA, ECFS e US *Pharmacist* recomendam o uso de VNI em pacientes com FC e insuficiência respiratória aguda ou crônica, em situações específicas de acordo com critérios de cada agência, como por exemplo, recomendação em pacientes que estejam na fila por transplante, ou pacientes que não consigam limpar seus pulmões apenas com as técnicas usuais de fisioterapia com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência desses pacientes^{16-18,40}.

Apesar dos benefícios observados com VNI, a evidência disponível é limitada, de muito baixa qualidade e alto risco de viés. Além disso, esses benefícios da VNI foram avaliados, na maioria dos estudos apresentados, em sessões de tratamento únicas com um pequeno número de participantes envolvidos. A eficácia e segurança desta terapia nas exacerbações pulmonares e na progressão da doença permanece incerto. Além disso, o impacto orçamentário incremental da incorporação de VNI vai gerar um aumento de 50% nos gastos atuais, por ano (aproximadamente R\$ 7 milhões por ano no cenário base), com custo cumulativo em cinco anos próximo a R\$ 37,5 milhões. As principais limitações das análises de impacto orçamentário deste relatório foram: 1) as incertezas quanto a prevalência de FC e doença pulmonar avançada no Brasil; e 2) incertezas no tempo de uso da VNI nessa população.

16 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública em conjunto para Perspectiva do Paciente sobre Fisioterapia com dispositivo individual de pressão (PEP/EPAP) ou ventilação não invasiva para o tratamento da fibrose cística durante o período de 28/07/2021 a 04/08/2021. Cinco pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos por meio de sorteio (quem se inscreveu como paciente teve prioridade) realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

Durante a apreciação inicial do tema, ocorrida na 101ª Reunião da Conitec, a representante titular, paciente de fibrose cística, fez um relato de sua experiência com o equipamento denominado BiPAP. Aos 27 anos, descreveu seu quadro como grave, afirmando ter superado a expectativa de vida das pessoas acometidas pela doença. Ao longo de sua trajetória, algumas alternativas de tratamento se esgotaram, não sendo mais capazes de promover melhoras.

Apesar de não produzir muita secreção, a paciente diz possuir facilidade de desenvolver infecções e que, desde 2009, por conta da colonização por uma bactéria, a infecção se tornou constante, havendo perda expressiva de capacidade pulmonar.

Atualmente, além do equipamento em avaliação, ela diz usar medicamentos, fazer fisioterapia regularmente (desde 2010) e usar um colete de vibrocompressão (desde 2014). Contou que começou a usar a ventilação não invasiva (VNI/BiPAP) em 2018, por indicação de fisioterapeuta e percebeu o aumento da ventilação e da higiene brônquica: sua impressão é de que o aparelho consegue limpar as secreções mais aderidas. Durante uma internação em UTI por conta de uma infecção intestinal, utilizou o BiPAP e também durante a reabilitação, adaptado com oxigênio. Após este período, ficou livre da suplementação de oxigênio, mas continuou utilizando o BiPAP todos os dias antes de dormir, para relaxar e ter um sono mais tranquilo. Segundo ela, após o uso do aparelho foi internada apenas uma vez por questões respiratórias, para observação.

A paciente afirma que o uso do aparelho proporciona conforto e segurança, além de ser de fácil transporte, favorecendo a autonomia e o manejo da vida cotidiana, permitindo que prossiga com suas atividades e objetivos. Embora saiba que seu quadro é crônico, progressivo e sem solução duradoura, mencionou que a existência de uma possibilidade de estabilidade representa um ganho que ameniza dores físicas e psíquicas, mesmo que não represente um resultado definitivo.

A suplente também participou da perspectiva do paciente. Além de fisioterapeuta, ela é mãe de um casal de gêmeos atualmente com 14 anos de idade. Ambos receberam o diagnóstico de fibrose cística com um mês e meio de vida. Apesar de possuírem a mesma mutação genética, o menino apresenta manifestações mais graves da doença, que afetam a qualidade de vida (sono, alimentação, estudos) e a rotina de toda a família.

Ela informou que aos seis anos os filhos passaram a fazer uso do EPAP (dispositivo individual de pressão). A menina usa o EPAP diariamente, combinado com outras técnicas, e consegue manter as condições do pulmão, mas para o menino esta estratégia não foi suficiente. Em virtude da evolução da doença, de exacerbações com internação recorrente e piora da qualidade de vida, ele passou a utilizar o BiPAP, sem oxigênio, à noite, por cerca de uma hora, e também pela manhã. A utilização do dispositivo mencionado resultou em controle dos sintomas, estabilização do quadro clínico, diminuição de internações e do uso de antibióticos, proporcionando uma melhora expressiva da qualidade de vida do paciente (e da família), permitindo-lhe dormir, comer, ganhar peso e estudar, por exemplo.

A participante opinou que não se deve esperar a doença avançar até o estágio da insuficiência respiratória para introduzir o BiPAP como recurso fisioterapêutico, pois este promove estabilização do quadro, evitando piores e internações.

Sobre a manutenção do equipamento, de acordo com sua experiência, não há necessidade de troca mensal da máscara, que pode ocorrer semestralmente. No entanto, ela afirma que deve haver uma avaliação periódica das condições de funcionamento do dispositivo por um fisioterapeuta.

O vídeo da 101ª Reunião pode ser acessado aqui: <https://youtu.be/sfCQpk4SQXY?t=11794>.

17 INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Foram solicitadas informações adicionais sobre a fisioterapia com dispositivo individual PEP/EPAP e da ventilação não invasiva (VNI) para o tratamento da FC em decorrência dos desdobramentos das discussões iniciadas na 101ª Reunião da Conitec, ocorrida em 02 de setembro de 2021, ao Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), ao Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e a Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS).

Em resposta aos Ofícios nº 148/2021/DGITIS/SCTIE/MS, de 17 de setembro de 2021, e Nº 161/2021/DGITIS/SCTIE/MS, de 22 de outubro de 2021, o CONASS realizou levantamento junto às Secretarias Estaduais de Saúde (SES). No total 18 SES responderam ao questionário específico entre os dias 08/10/2021 e 03/11/2021 do CONASS. As respostas aos questionários evidenciaram a variabilidade na forma com que os pacientes portadores de FC recebem tratamento em casa. Somente duas SES apresentaram políticas específicas de atenção aos pacientes com FC. Na maioria dos estados, quando necessário, dá-se por meio do programa “Melhor em casa”. Doze SES apontaram a existência de protocolos assistenciais para estes pacientes, sendo que em sete delas PEP/EPAP ou a VNI (*Bilevel Positive Airway Pressure* – BiPAP) são padronizados para tratamento regular dos pacientes com FC. Sete apontaram existir judicialização para fornecimento de máscaras (PEP/EPAP). Todos os Centros de Referência de FC têm fisioterapeutas especializados na assistência respiratória. Eles capacitam familiares e os profissionais que atuam nos municípios, nos quais há outros fisioterapeutas que se habilitam a atender pacientes com FC. Não foi possível obter informações precisas sobre valor praticado e custo da manutenção ou trocas das tecnologias, bem como sobre o uso desses equipamentos resultou na diminuição da frequência de acompanhamento com fisioterapeuta.

O CONASEMS realizou um Grupo de Trabalho junto às Secretarias Municipais de Saúde (SMS) para obter informações adicionais. De uma maneira geral, não há programas institucionalizados nos municípios para pacientes com FC, isto é, as SMS relataram demandas esporádicas acerca PEP/EPAP ou VNI para pacientes com FC, mas não foram prospectados dados sobre programas específicos de cuidado.

Ainda em resposta à solicitação de informações adicionais pelo plenário da Conitec, a SAES apresentou informações gerais sobre os atendimentos de FC na atenção domiciliar. A Secretaria identificou que 21 unidades federativas prestam assistência a pacientes com FC. Quando consultados os municípios, dos 122 que forneceram resposta, atualmente, 43,8% já atendeu ou atende esses pacientes. Verificou-se ainda, que em quase 20% desses municípios que atendem a pacientes com FC há judicialização para aquisição de tecnologias e materiais de alto custo para tratamento. A SAES identificou que, dentre os municípios em que não há judicialização, existem formas padronizadas de obtenção desses materiais, que podem ser utilizados para o tratamento de diferentes doenças. Foram apresentados alguns relatos de experiência com listagem dos materiais frequentemente utilizados por pacientes com FC, sendo que, para um deles, um paciente utiliza CPAP e concentrador de oxigênio em seu domicílio. De modo geral, os pacientes são atendidos por equipe multidisciplinar (relatou-se consulta com fisioterapeuta de duas a três vezes por semana) e há articulação com programa cuidados paliativos.

Por fim, a SAPS não apresentou nenhuma informação.

18 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros da Conitec presentes na 103ª reunião do plenário, realizada de maneira virtual no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste relatório para incorporação do Ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para o tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada.

19 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 103 ficou vigente no período entre 24/11/2021 e 13/12/2021. Foram recebidas 54 contribuições, sendo nove pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 45 pelo formulário para contribuições experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

19.1 Contribuições técnico-científicas

Dentre as nove contribuições recebidas de cunho técnico-científico, quatro abordaram um tema diferente ou não continham informação adicional (em branco). Um anexo foi recebido e avaliado de acordo com os critérios pré-estabelecidos no relatório. A recomendação preliminar da Conitec foi favorável à ampliação de uso do ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada e apenas uma contribuição relatou não ter opinião definida se concorda ou discorda da recomendação preliminar da Conitec. Todas as outras contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação da tecnologia.

19.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições recebidas de cunho técnico-científico foram de pessoas físicas (oito, 88,9%) e metade destas foram fornecidas por familiares, amigos ou cuidadores de paciente. Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 103 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	8	88,9%
Paciente	1	11,1%
Profissional de saúde	1	11,1%
Interessado no tema	2	22,2%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4	44,4%
Pessoa Jurídica	1	11,1%

Empresa	1	11,1%
Total	9	100%

Os principais meios que as pessoas tiveram conhecimento sobre consulta pública em vigor foram nas redes sociais (33%) e no contato com amigos, colegas ou profissionais de trabalho (44,4%), seguido por associação/entidade de classe (11,1%), o Diário Oficial da União (11,1%), ou outros (11,1%). Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, metade dos indivíduos era do sexo feminino (50%), sendo a maioria de cor parda (62,5%), faixa etária de 40 a 59 anos (62,5%) e residentes na região Sudeste (77,8%) (Tabela 3).

Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 103 por meio do formulário técnico científico.

Características		N	%
Sexo	Feminino	4	50%
	Masculino	4	50%
Cor ou Etnia	Amarelo	1	12,5%
	Branco	2	25%
	Indígena	0	0
	Pardo	5	62,5%
	Preto	0	0
Faixa etária	menor 18	0	0
	18 a 24	0	0
	25 a 39	3	47,5%
	40 a 59	5	62,5%
	60 ou mais	0	0
Regiões brasileiras	Norte	1	11,1%
	Nordeste	1	11,1%
	Sul	0	0
	Sudeste	7	77,8%
	Centro-oeste	0	0

19.1.2 Descrição das contribuições técnico-científicas

Nenhuma das contribuições recebidas de cunho técnico científico apresentou argumentações específicas sobre a evidência clínica, avaliação econômica, ou o impacto orçamentário da tecnologia em avaliação (ventilação não invasiva - BiPAP). Todos os comentários recebidos estão listados abaixo (excluindo comentários equivocados, referentes à outra doença):

“Qualidade de vida aos portadores.”

“Está resguardado na Constituição Federal 1988, que a saúde é direito fundamental e dever do estado.”

“Enquanto laboratório focado no diagnóstico de doenças raras, valorizamos a iniciativa e nos vemos na posição de contribuir com a consulta pública sobre o assunto, especialmente no que tange à genética da doença e seu diagnóstico pela técnica de Next Generation Sequencing (NGS) por hibridização. Também, posicionamo-nos à favor da conformidade das informações introdutórias das Consultas Públicas referentes à Fibrose Cística, dando maior robustez e clareza sobre o assunto abordado. Em nossa contribuição abaixo, há um remanejo das informações já presentes nas Consultas Públicas recentes sobre Fibrose Cística, bem como trechos novos que vão ao encontro da literatura científica da área e com os nossos dados de 10 anos de atuação como laboratório de diagnóstico genético de doenças raras.”

Esta última contribuição anexou um documento para avaliação que apresentou aspectos clínicos e epidemiológicos da fibrose cística, além da genética da doença, informações sobre o diagnóstico clínico, laboratorial e de imagem, e por fim, informações sobre o diagnóstico de fibrose cística na triagem neonatal. Apesar da importante discussão, e informações apresentadas, a empresa não mencionou nenhuma informação sobre a tecnologia em questão avaliada (VNI) nem mencionou solicitação de mudança em qualquer ponto do relatório. Portanto, não houve evidência apresentada para que a tecnologia fosse reavaliada.

19.2 Contribuições de experiência e opinião

Dentre as 45 contribuições recebidas de experiência e opinião, a maioria 43 (95,6%) concordou com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à ampliação de uso do ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada. Duas pessoas não concordaram, porém estas estavam equivocadas pois apresentaram justificativas referentes à outra doença. Nenhuma das contribuições de experiência e opinião apresentou documento em anexo para avaliação. Cabe destacar que oito contribuições totais, presumidamente foram colocadas neste formulário por equívoco, uma vez que se referiam a tratamento para Covid-19. Outras seis contribuições estavam em branco, e, portanto, 34 contribuições foram avaliadas.

19.2.1 Perfil dos participantes

Todas as contribuições de experiência ou opinião foram realizadas por pessoas físicas (100%), grande parte destas contribuições recebidas foram de familiar, amigo ou cuidador de paciente (62,2%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na

Tabela 4.

Tabela 4. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 103 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	45	100%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	28	62,2%
Paciente	10	22,2%
Interessado no tema	6	13,3%
Profissional de saúde	1	2,2%
Pessoa Jurídica	0	0
Total	45	100%

Os principais meios que as pessoas tiveram conhecimento sobre consulta pública em vigor foram pelo contato de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (38%), seguido pelas redes sociais (29%), associação/entidade de classe (24%) e o site da Conitec (4%). Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (81%), de cor branca (76%), faixa etária de 40 a 59 anos (49%) e residentes na região Sudeste (61%) (Tabela 5).

Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 103 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Características	N	%	
Sexo	Feminino	33	73%
	Masculino	12	27%
Cor ou Etnia	Amarelo	2	4%
	Branco	26	58%
	Indígena	0	0
	Pardo	17	38%
	Preto	0	0
Faixa etária	menor 18	1	2%
	18 a 24	1	2%
	25 a 39	13	30%
	40 a 59	22	51%
	60 ou mais	6	14%
Regiões brasileiras	Norte	0	0
	Nordeste	6	13%
	Sul	9	20%
	Sudeste	29	64%
	Centro-oeste	1	2%

19.2.2 Experiência como profissional de saúde

A única contribuição recebida sobre experiência de profissional da saúde com a tecnologia estava equivocada, uma vez que se referia ao tratamento para COVID-19.

19.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas dez contribuições sobre experiências como pacientes, porém apenas quatro contribuições tinham argumentações sobre fibrose cística, e todas as outras contribuições argumentavam sobre Covid-19. Todas as contribuições analisadas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Os argumentos dos pacientes se basearam nos seguintes fundamentos:

“Nunca usei, mas é para a ajuda dos demais pacientes.”

“Faço uso desse equipamento com frequência, no entanto não tenho como comprar o equipamento, atualmente conto com o empréstimo desse aparelho por parte do fisioterapeuta. Saliento que nem sempre ele pode me emprestar pois utiliza com outros pacientes (além do perigo de contaminação). Seria fundamental eu ter um aparelho para que eu possa usar com intuito de melhorar minha respiração.”

“Deve ser incorporado ao SUS para dar oportunidade de e qualidade de vida para todos os portadores de fibrose cística.”

“Ele necessário.”

Não foram enviados anexos para avaliação. Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso da VNI, os pacientes mencionaram os seguintes itens:

- *“Sempre que tenho falta de ar eu uso por meia hora de 6/6 horas, minha respiração volta ao normal com 4 a 6 dias.”*
- *“Procedimento não evasivo gera menos risco e infecção. Qualquer bactéria pode ser mortal para um paciente com fibrose cística.”*

Por outro lado, houve um relato de **efeito negativo** associado ao uso da VNI:

- *“O alto custo do equipamento e a impossibilidade de ter o aparelho disponível.”*

19.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Foram recebidas 28 contribuições sobre experiências como familiar, cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada e todas concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC a favor da incorporação da tecnologia. Destas, três contribuições não apresentavam conteúdo e, portanto, 25 contribuições foram avaliadas e proporcionaram argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Os pacientes de fibrose cística já têm uma rotina muito difícil, quanto menos invasiva puder ser o tratamento, melhor”

“Importante auxílio na condução do tratamento dos fibrocísticos em domicílio”

“Eu sou mãe de uma criança com Fibrose cística, que ainda não precisa dessa tecnologia. Essa tecnologia é capaz de melhorar consideravelmente a qualidade de vida de um paciente em situação mais grave da fibrose cística, não deveria estar acessível apenas para quem tem dinheiro para comprar.”

“É imprescindível a utilização deste aparelho para o auxiliar na respiração dos pacientes que encontrem-se em necessidade devido a progressão da doença, para que tenham a oportunidade de respirar melhor, para fazer atividades simples como dormir, comer ou realizar qualquer outra atividade. É de suma importância que os portadores de fibrose Cística também tenham acesso a esse tratamento, visto que é uma doença grave que compromete o pulmão e que ainda não possui cura, tirando dos pacientes as expectativas de uma melhora definitiva, é preciso ao menos ter acesso a maior quantidade possível de tratamentos que promovam melhora na qualidade de vida do paciente, como este produto que está em avaliação. Desejo que meu filho que ainda possui 1 ano e 9 meses não teve necessidade de utilizá-lo tenha acesso gratuito pelo SUS caso precise utilizar.”

“O uso de VNI deve ser ampliado e ofertado pelo SUS porque garante mais qualidade de sobrevivência às pessoas com fibrose cística. Ter acesso ao O2 proporciona melhor ventilação pulmonar, garante mais qualidade de sono, socialização, reduz os níveis de ansiedade, que são comuns nos pacientes com baixa capacidade pulmonar. De todas as pessoas com fibrose cística que conheço e fazem uso de O2, 100% delas têm melhora da qualidade de vida, socializam e conseguem ter uma vida relativamente normal, são mais felizes e, conseqüentemente, aderem melhor ao tratamento da doença.”

“Em muitos casos da Fibrose Cística, o paciente possui grande dificuldade respiratória, tendo que fazer o uso diário e de forma ininterrupta, do oxigênio, pois eles não têm força/ seus pulmões não conseguem puxar o ar. Deve usar durante o uso diurno e até noturno. A adesão ao oxigênio, é uma sobrevivência ao paciente, o qual pode se reposicionar na sociedade, no trabalho, de forma mais autônoma.”

Nenhuma das contribuições advindas de familiar, cuidador ou responsável enviou anexo. Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso da VNI, foram mencionados os seguintes itens:

- Melhora da condição respiratória;
- Diminui as crises;
- Melhora da expectoração;
- Melhora da oxigenação sanguínea;
- Melhora da qualidade de vida;
- Retarda a progressão da doença;
- Nutrição, ganho de peso e estatura.

Por outro lado, os familiares e/ou cuidadores relataram como **efeito negativo** associado ao uso da VNI que apesar do benefício no uso da VNI em relação aos sintomas, essa tecnologia não é capaz de regredir a doença de base.

19.2.5 Experiência como interessados no tema

Foram recebidas seis contribuições sobre experiências como interessados no tema, porém apenas três contribuições tinham argumentações sobre fibrose cística, todas as outras contribuições argumentavam sobre Covid-19 ou estavam em branco. As contribuições analisadas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Os argumentos dos pacientes se basearam nos seguintes fundamentos:

“Devido a carência da população brasileira de acesso à tratamento de alto custo nada mais justo que o SUS seja o provedor deste tratamento”

“Opinião própria, baseado em ocorrências”

“Todo e qualquer medicamento ou procedimento, independente dos custos ao governo, devem ser disponibilizados aos pacientes a fim de proporcionar mais chances de melhoria ou melhores condições dentro do possível.”

Não foram enviados anexos para avaliação. Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso da VNI, foi mencionado a melhora na qualidade de vida porque os aparelhos dão este conforto respiratório. Não houve contribuições sobre os **efeitos negativos** do uso da VNI.

19.3 Avaliação Geral das contribuições

A consulta pública nº 103 ficou vigente no período entre 24/11/2021 e 13/12/2021. Foram recebidas 54 contribuições, sendo nove pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 45 contribuições recebidas pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Cabe destacar que a recomendação preliminar da Conitec foi favorável à ampliação de uso do ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada e apenas uma contribuição relatou não ter opinião definida se concorda ou discorda da recomendação preliminar da Conitec. Todas as outras contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Um total de dez contribuições, presumidamente, foram colocadas neste formulário por equívoco, uma vez que, se referiam ao tratamento para COVID-19. Não foram apresentadas novas evidências científicas acerca da ventilação não invasiva, tampouco novas considerações de custo.

20 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do ventilador mecânico para ventilação não invasiva (BiPAP) para o tratamento de pacientes com Fibrose Cística associada a insuficiência respiratória avançada. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 709/2022.

21 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 31, DE 31 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do procedimento ventilação mecânica não invasiva domiciliar para o tratamento de pacientes com fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada.

Ref.: 25000.125356/2021-19, 0025958147.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do procedimento ventilação mecânica não invasiva domiciliar para o tratamento de pacientes com fibrose cística associada a insuficiência respiratória avançada.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

20 REFERÊNCIAS

1. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Databaser Syst Rev.* 2017(2).
2. Stanford G, Parrott H, Bilton D, et al. Randomised cross-over trial evaluating the short-term effects of non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000399.
3. Hamosh A, FitzSimmons S, Macek M Jr et al. Comparation of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*1998. p. 132-255.
4. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in ne wborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):15-22.
5. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S3-22.
6. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, et al. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2012;45(15):1132-1144.
7. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e11.
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-595.
9. Price A, Radhakrishnan D. Section 6: Home Ventilation in children with chronic lung diseases. *Canadian Journal of Respiratory, Critical care and Sleep Medicine.* 2018;2(sup1):41-52.
10. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD002769.
11. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):344-354.
12. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest.* 2005;128(4):2327-2335.
13. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, et al. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD001127.
14. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957-969.
15. Ministério da Saúde Brasil. Antibiótico inalatório (tobramicina) para colonização das vias aéreas em pacientes com fibrose cística. In: SUS CNdIdTd, editor. Relatório de Recomendação da CONITEC 21720152015.
16. Button Bea. Physiotherapy for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand: A Clinical Practice Guideline. *Respiratory [Internet].* 2016:[656-667 pp.].
17. Castellani Cea. European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Standard of Care - Best practice guidelines: the 2018 review. 2018. p. 153-178.
18. De Simone Eea. Cystic Fibrosis: Update on Treatment Guide lines and New Recommndations. *US Phamacist [Internet].* 2018; 43(5):[16-21 pp.].
19. Ministério da Saúde do Brasil. PCDT de ELA - Ventilação não invasiva. Portaria 0370 de 04/07/2008: bvsms.saude.com.br; 2008.

20. Hyzy R, McSparron J. Noninvasive ventilation in adults with acute respiratory failure: Benefits and contraindications. *wwwUpToDatecom*. 2020.
21. BIPAP - Organização de Apoio às Pessoas com Distrofias. [Internet]. Fisioterapeuta Juliana Verdiani Pauli. 2010.
22. ANVISA. Nota sobre Ventiladores Pulmonares. 2020.
23. Sklar MC, Dres M, Rittayamai N, et al. High-flow nasal oxygen versus noninvasive ventilation in adult patients with cystic fibrosis: a randomized crossover physiological study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):85.
24. Fauroux B, Le Roux E, Ravilly S, et al. Long-term noninvasive ventilation in patients with cystic fibrosis. *Respiration*. 2008;76(2):168-174.
25. Padman R, Lawless S, Von Nessen S. Use of BiPAP by nasal mask in the treatment of respiratory insufficiency in pediatric patients: preliminary investigation. *Pediatr Pulmonol*. 1994;17(2):119-123.
26. Milross MA, Piper AJ, Dwyer TJ, et al. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. *Respirology*. 2019;24(12):1191-1197.
27. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(1):72-77.
28. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, et al. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax*. 2003;58(10):880-884.
29. Placidi G, Cornacchia M, Polese G, et al. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respiratory care*. 2006;51(10):1145-1153.
30. Fauroux B, Boulé M, Lofaso F, et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics*. 1999;103(3):e32-e32.
31. Dwyer TJ, Robbins L, Kelly P, et al. Non-invasive ventilation used as an adjunct to airway clearance treatments improves lung function during an acute exacerbation of cystic fibrosis: a randomised trial. *J Physiother*. 2015;61(3):142-147.
32. Rodriguez Hortal MC, Nygren-Bonnier M, Hjelte L. Non-invasive ventilation as airway clearance technique in cystic fibrosis. *Physiotherapy Research International*. 2017;22(3):e1667.
33. Milross MA, Piper AJ, Norman M, et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(1):129-134.
34. Lima CA, de Andrade AdFD, Campos SL, et al. Effects of noninvasive ventilation on treadmill 6-min walk distance and regional chest wall volumes in cystic fibrosis: Randomized controlled trial. *Respiratory medicine*. 2014;108(10):1460-1468.
35. Kofler A, Carlesi A, Cutrera R, et al. BiPAP versus PEP as chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(S17):344.
36. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. *European Respiratory Journal*. 1997;10(9):1999-2003.
37. Brasil. Diretrizes metodológicas: diretrizes de avaliação econômica. 2 ed: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia; 2014.
38. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). *Fibrose Cística*. <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=163&id=1952017>.
39. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. *Projeção da população brasileira*. 2020.

40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidance. Cystic Fibrosis: diagnosis and management. NICE; 2017.
41. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Fibrose Cística: Diagnóstico e tratamento.

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Ampliação de uso da ventilação não invasiva no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística

Brasília – DF

Novembro de 2021

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea (VNI – *Bilevel Positive Airway Pressure* [BiPAP]) no tratamento das manifestações pulmonares da Fibrose Cística (FC) com insuficiência respiratória avançada, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da VNI (BiPAP) no tratamento das manifestações pulmonares da FC com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração do presente PTC.

3 RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: A ventilação não invasiva (VNI) é uma opção terapêutica segura e eficaz para o tratamento da Fibrose Cística (FC) associada a insuficiência respiratória avançada?

População alvo: Pacientes com FC com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão no Sistema Único de Saúde.

Tecnologia: VNI invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea (BiPAP).

Comparador: *Sham*, melhor cuidado (técnicas e manobras de fisioterapia respiratória, oxigenoterapia, pressão expiratória positiva, tosse assistida ou exercícios respiratórios).

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, com acesso em 10 de julho de 2020. No processo de seleção e avaliação de elegibilidade foram lidos o título e resumo das 201 referências e selecionadas oito publicações para avaliação de texto completo. Ao final, uma revisão sistemática (RS) e um ensaio clínico randomizado (ECR) foram incluídos. A RS continha dados de dez ECRs com um total de 191 pacientes. Destes, sete ECR avaliaram apenas uma sessão de VNI, um estudo avaliou duas semanas de intervenção, um estudo avaliou seis semanas e um avaliou após três meses de tratamento. Já o ECR publicado após a RS incluiu dados de 29 adultos com FC avaliados durante um ano. Para a extração dos dados, os desfechos primários avaliados foram: sobrevida; redução de hospitalizações; e qualidade de vida. Já os desfechos secundários foram: sintomas de distúrbios respiratórios do sono; tolerância ao exercício; função pulmonar; trocas gasosas; adesão ao tratamento; e efeitos adversos. Para a avaliação da qualidade metodológica foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 para avaliar a revisão sistemática e foi utilizada a ferramenta RoB 2 da Cochrane para avaliar a qualidade metodológica do ECR. A qualidade da evidência foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Síntese das evidências científicas: A RS incluiu dez ECR de avaliação da VNI em pacientes com FC *versus tratamentos* sem ventilação. Nela, seis ECR avaliaram VNI *versus* fisioterapia usual na limpeza das vias aéreas; três ECR avaliaram VNI durante o sono e um ECR avaliou VNI durante os exercícios. Já o ECR selecionado, posterior à RS, comparou a associado ou não a oxigenoterapia (VNI±O₂) durante o sono *versus* oxigenoterapia de baixo fluxo (LFO₂) diurna ao longo de 12 meses em pacientes com FC. Os desfechos primários avaliados neste parecer técnico-científico foram sobrevida, redução das taxas de internação e melhora da qualidade de vida. A RS não avaliou sobrevida, já o ECR selecionado, posterior à RS, mostrou que a VNI±O₂ durante o sono aumentou a sobrevida livre de eventos em 33% (Intervalo de confiança (IC) 95%: 5% a 58%) e 46% (IC 95%: 10% a 68%) em 3 e 12 meses comparado ao grupo com LFO₂ diurno. Em relação à taxa de hospitalização, um ECR da RS (n= 40) relatou que não houve diferença entre os grupos de VNI e fisioterapia respiratória no tempo de internação hospitalar, diferença média [DM]= -0,05 dias (IC 95% -3,06 a 2,06). No ECR também não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ diurno para taxa de hospitalização em 3 meses (DM= -0,5; IC 95% -1,1 a 0,1), 6 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,6 a 0,8) e 12 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,8 a 1,0). Já para a avaliação da qualidade de vida um ECR da RS (n= 40) relatou que não houve diferença entre os grupos de VNI e fisioterapia respiratória no domínio

físico ou domínio de saúde ($p > 0,05$). Porém, houve diferença, favorecendo a VNI no domínio respiratório da QV (DM= 11,00 [IC 95% 0,58 a 21,42]). Similarmente, o ECR publicado posteriormente à RS mostrou que a qualidade de vida também não foi diferente entre os grupos VNI \pm O₂ noturna vs. LFO₂ diurno nem no componente físico, nem no componente mental do questionário de qualidade de vida. Apesar da evidência limitada para o uso de VNI como parte do tratamento clínico da FC em relação aos desfechos primários, a tecnologia pode ser útil como adjunto às técnicas de limpeza das vias aéreas, principalmente naqueles pacientes com fadiga, fraqueza muscular e dificuldade para expectorar. A VNI junto com oxigênio durante a noite beneficiou mais as trocas gasosas do que oxigênio isolado. O uso de VNI por seis semanas trouxe mais benefícios do que o oxigênio ou o ar ambiente para pacientes com FC com hipercapnia diurna, quanto à tolerância aos exercícios, dispneia e trocas gasosas noturnas. Um estudo mostrou que a VNI aumenta a capacidade funcional das crianças. Em relação a qualidade metodológica, avaliada pela ferramenta AMSTAR 2, a RS incluída apresentou baixa qualidade metodológica e o ECR incluído foi avaliado como alto risco de viés pela ferramenta RoB 2 da Cochrane.

Qualidade da evidência (GRADE): A certeza nas evidências foi avaliada como muito baixa, independentemente da comparação, para todos os desfechos avaliados, utilizando a abordagem GRADE.

4 CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste parecer técnico-científico (PTC) é analisar as evidências científicas sobre eficácia e a segurança da ventilação não invasiva (VNI) no tratamento da Fibrose Cística (FC) em estágio avançado, visando a sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de revisão e atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

Em reunião de escopo realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que a ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea [VNI – *Bilevel Positive Airway Pressure* (BiPAP)] fosse avaliada para o tratamento das manifestações pulmonares da FC com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão.

5 MÉTODOS

5.1 Pergunta de pesquisa

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a seguinte pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* – desfechos e *studies* - estudos): a VNI é segura e eficaz para o tratamento da FC associada a insuficiência respiratória avançada? A Tabela 6 a seguir mostra o acrônimo PICOS utilizado para definição da pergunta científica.

Tabela 6. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).

População	Pacientes com FC com insuficiência respiratória avançada.
Intervenção (tecnologia)	Ventilação não invasiva
Comparação	<i>Sham</i> /melhor cuidado (técnicas e manobras de fisioterapia respiratória e desobstrução, oxigenoterapia, pressão expiratória positiva, tosse assistida ou exercícios respiratórios).
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários: sobrevida; redução de hospitalizações; e qualidade de vida. Secundários: sintomas de distúrbios respiratórios do sono; tolerância ao exercício; função pulmonar; trocas gasosas; adesão ao tratamento; e efeitos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e estudos clínicos randomizados

5.2 Critérios de elegibilidade

População

Foram incluídas pessoas de ambos os gêneros, com idade acima de seis anos, com diagnóstico clínico e laboratorial de fibrose cística (FC) e associada a insuficiência respiratória avançada.

Intervenção

Ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea [VNI – Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP)]. Foi incluído qualquer tipo de ventilador de pressão positiva com capacidade para suporte ventilatório de pressão de dois níveis, seja administrado por máscara nasal, oral ou facial. Não houve restrições quanto ao tempo de uso da VNI, nem quanto ao número de sessões. Além disso, também não houve restrição de acordo com o momento de uso da VNI, seja durante o exercício, para o sono ou para limpeza de vias aéreas. A VNI poderia ser aplicada em monoterapia ou associada a outras técnicas de desobstrução de vias aéreas.

Comparadores

Foi incluído como grupo comparador qualquer tratamento *sham* ou o cuidado habitual da doença pulmonar avançada no sistema de saúde. O cuidado habitual doença pulmonar avançada foi definido como técnicas e manobras de fisioterapia respiratória, oxigenoterapia, pressão expiratória positiva, tosse assistida ou exercícios respiratórios.

Desfechos

Os desfechos de interesse foram definidos em acordo entre especialistas e metodologistas na reunião de escopo. Os desfechos primários elegidos para o presente relatório foram: 1) melhora da sobrevida; 2) redução de hospitalizações; e 3) melhora da qualidade de vida. Os desfechos secundários foram: sintomas de distúrbios respiratórios do sono; tolerância ao exercício; função pulmonar; trocas gasosas; adesão ao tratamento; e efeitos adversos.

Delineamento de estudos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, que comparassem a VNI com o tratamento usual dos pacientes com FC com insuficiência respiratória avançada, nos quais os desfechos de interesses definidos *a priori* tivessem sido avaliados (Tabela 1). Foram excluídas revisões não sistemáticas, estudos clínicos observacionais ou qualitativos baseados em entrevistas, estudos de outras doenças ou tratamentos, diretrizes, relatos de caso, comentários ou correspondências, editoriais, sumário de congresso, estudos repetidos, não

encontrados, ECR já incluídos em RS selecionada e aqueles que não contemplaram os desfechos definidos pelos especialistas na reunião de escopo. Todos os artigos foram revisados e aqueles identificados como de interesse para a elaboração deste relatório foram incluídos no texto.

5.3 Fontes de informação e estratégias de busca

No âmbito do PCDT de Fibrose Cística, foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança da VNI para o tratamento de pacientes com FC com insuficiência respiratória avançada, com base na pergunta de pesquisa estruturada acima.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase com base no Registro de Ensaios de Fibrose Cística¹. As buscas foram realizadas em 10 de março de 2021. As estratégias de busca estão descritas no Quadro 5.

Quadro 5. Estratégia de buscas por evidências nas bases de dados.

Base	Estratégia	Total de artigos Data da busca
Medline (via PubMed)	<p>(((((Cystic Fibrosis[MeSH Terms]) OR (cystic fibrosis)) OR (fibrocystic disease pancreas)) OR (Fibrosis, Cystic)) OR (mucoviscidos\$)) OR (Pulmonary Cystic Fibrosis)) OR (Cystic Fibrosis, Pulmonary)) OR (Pancreatic Cystic Fibrosis)) OR (Cystic Fibrosis, Pancreatic)) OR (Fibrocystic Disease of Pancreas)) OR (Pancreas Fibrocystic Disease)) OR (Pancreas Fibrocystic Diseases)) OR (Cystic Fibrosis of Pancreas)</p> <p>AND</p> <p>(((((Noninvasive Ventilation[MeSH Terms]) OR (Ventilation, Noninvasive)) OR (Ventilations, Noninvasive)) OR (Non-Invasive Ventilation)) OR (Non-Invasive Ventilations)) OR (Ventilation, Non-Invasive)) OR (Ventilations, Non-Invasive)) OR (Non Invasive Ventilation)) OR (Non Invasive Ventilations)) OR (Ventilation, Non Invasive)) OR (Ventilations, Non Invasive)</p>	192 artigos 10 / 03 / 2021
Embase	('cystic fibrosis'/exp AND ('non invasive ventilation'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	25 artigos 10 / 03 / 2021

5.4 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um avaliador e baseado nos critérios de elegibilidade preestabelecidos acima. Caso houvesse dúvidas sobre a exclusão de alguma referência um segundo avaliador era requerido para avaliação e acordo entre os avaliadores. Esse processo foi realizado com o uso da plataforma Rayyan. A

seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, um avaliador realizou a triagem das referências por meio da leitura dos títulos e resumos, levando em conta os critérios de elegibilidade. Depois, o mesmo avaliador realizou a leitura de textos completos.

5.5 Extração dos dados

O processo de extração dos dados foi realizado por um avaliador. Foram extraídos dos estudos informações referentes: ao primeiro autor e ano de publicação; ao tipo de delineamento/ publicação; ao número de participantes (para estudos primários) e/ou de publicações (para estudos secundários); à condição de saúde da população-alvo; às características das intervenções avaliadas e dos comparadores; aos desfechos primários e secundários considerados (eficácia e segurança); aos resultados por braço, tamanho do efeito e direção do efeito; e às limitações do estudo.

5.5.1 Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos neste PTC foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2 para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas² e foi utilizada a ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0) para avaliar a qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados³;

5.5.2 Análise de dados

Devido à alta heterogeneidade dos estudos identificados, para a sumarização dos dados foi realizada uma análise descritiva dos resultados dos estudos incluídos (síntese narrativa).

5.5.3 Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O sistema GRADE classifica o conjunto de evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade, para cada desfecho e em cada comparação. Os fatores que podem reduzir (*downgrade*) a qualidade da evidência são as limitações metodológicas (risco de viés); evidência indireta; inconsistência dos resultados. (heterogeneidade não explicada); imprecisão; e viés de publicação⁴.

6 RESULTADOS

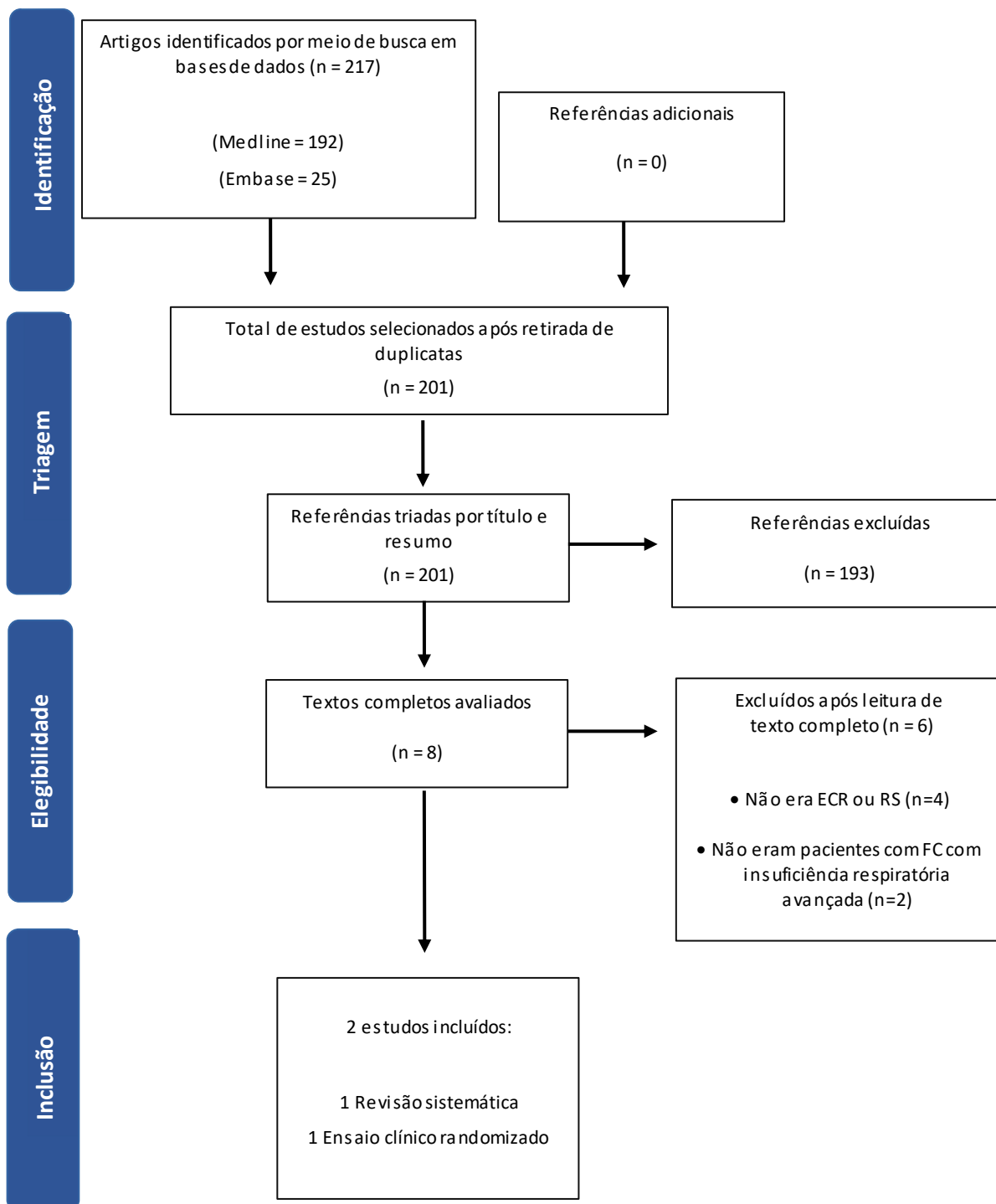
6.1 Estudos selecionados

A busca nas bases de dados resultou em 217 referências (192 no PubMed e 25 no Embase), sendo que 16 referências estavam duplicadas. Foram lidos o título e resumo das 201 referências e selecionadas oito publicações para avaliação de texto completo. Destas, seis referências foram excluídas. Os motivos dessas exclusões foram:

- População: dois estudos incluíram pacientes com fibrose cística, em qualquer estágio da doença e não há dados estratificados para os pacientes com FC e doença pulmonar^{5,6}.
- Delineamento: um estudo retrospectivo⁷, um estudo qualitativo⁸, uma revisão de literatura sem dados quantitativos⁹ e um comentário sobre o estudo de Milross 2019¹⁰.

Ao final, foi incluído neste PTC uma RS de 2017¹¹ de avaliação de VNI na FC e o ECR de Milross 2019¹², publicado posteriormente à essa RS (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



6.2 Caracterização dos estudos

A RS de Moran e colaboradores de 2017¹¹ teve o objetivo de comparar a VNI *versus* não ventilação em crianças e adultos com FC, em três ocasiões: 1) limpeza das vias aéreas; 2) uso durante o sono; ou 3) uso durante exercício. Os desfechos primários da RS foram mortalidade, qualidade de vida (QV) e sintomas de distúrbios respiratórios do sono. Os desfechos secundários avaliados pela RS foram função pulmonar, trocas gasosas, sintomas respiratórios, produção de secreção, tolerância ao exercício, adesão ao tratamento e efeitos adversos. No total, dez ECR foram incluídos nessa RS que sumarizou dados de 191 pacientes. Dentre os dez ECR, sete avaliaram apenas uma sessão de VNI (Fauroux 1999; Gozal 1997; Holland 2003; Kofler 1998; Milross 2001; Placidi 2006; Lima 2014), um estudo avaliou duas semanas de intervenção (Dwyer 2015), um estudo avaliou seis semanas (Young 2008) e um avaliou após três meses de tratamento (Rodriguez Hortal 2016). A maioria dos estudos incluídos (seis estudos; n=151) avaliou a ventilação não invasiva para a desobstrução das vias aéreas em comparação com um método alternativo de fisioterapia respiratória, como o ciclo ativo de técnicas respiratórias ou pressão expiratória positiva. Três ECR (Gozal 1997; Milross 2001 e Young 2008; n=27) avaliaram a VNI como método de ventilação noturna durante o sono, comparado com oxigênio (O₂) ou ar ambiente. Um estudo incluído na RS (Young 2008; n=13) avaliou a VNI durante o exercício comparado ao exercício em ar ambiente. No geral, as interfaces da VNI foram variadas entre os estudos, sendo que cinco estudos usaram máscaras nasais, dois usaram uma máscara nasal ou bucal, um estudo usou uma máscara facial e em dois estudos não ficou clara a forma de administração da VNI¹¹.

O ECR de fase três, paralelo e prospectivo de Milross (2019)¹², também incluído no presente relatório, envolveu 29 adultos com FC associada a dessaturação durante o sono e comparou a VNI com oxigenoterapia de baixo fluxo, durante 12 meses de segmento. O objetivo primário foi avaliar se esses pacientes eram menos propensos a desenvolverem hipercapnia com VNI associada ou não a oxigenoterapia (VNI±O₂), quando comparados à terapia com oxigenoterapia de baixo fluxo (LFO₂) ou se alcançavam os critérios de falha terapêutica em 12 meses. O desfecho primário foi sobrevida livre de eventos, mensurada de acordo com o número de pessoas sem eventos cumulativamente, ao longo dos 12 meses. Qualquer um dos seguintes itens foi considerado um evento: (i) falha da terapia medida pelo número de pessoas com pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) > 60 mm Hg, um aumento na PaCO₂ > 10 mm Hg da randomização ou de acordado durante o dia para dormir gasometria arterial; ou um aumento nos níveis de gás carbônico transcutâneo TcCO₂ > 10 mm Hg de acordado para dormir ou o sono aumenta no TcCO₂ > 10 mm Hg; (ii) transplante de pulmão; ou (iii) morte. Os pacientes foram randomizados para VNI±O₂ (n=14) ou LFO₂ (n=15) por 12 meses. Para os desfechos secundários foram mensurados as hospitalizações, a função pulmonar, gases arteriais (GA), sintomas de distúrbios respiratórios do sono, usando o Inventário de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e QV relacionada à saúde, usando o SF-36.

6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A RS de Moran e colaboradores (2017) apresentou baixa qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR-2¹³. De acordo com essa avaliação, a RS apresentou uma falha em domínio crítico e mais de uma falha em domínios não críticos. A falha em domínio crítico decorreu da impossibilidade de avaliação do viés de publicação. Os autores referem que avaliaram individualmente se todos os dados previstos em cada estudo foram publicados, exceto em um estudo que teve somente seu resumo publicado. No entanto, os autores justificam que devido ao pequeno número de estudos, não foi possível efetuar a análise do risco de viés por meio de gráfico de funil. As falhas em domínios não críticos foram: a) não há justificativa clara para inclusão somente de ensaios clínicos randomizados; b) não é descrita a fonte de financiamento dos estudos individuais; c) apesar de planejada, não foi possível investigar a heterogeneidade através de análise de sensibilidade baseada na qualidade metodológica dos estudos, idade dos pacientes, gravidade da doença ou modo de ventilação, o que decorreu do pequeno número de estudo incluídos. A análise completa está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7. Avaliação da qualidade metodológica da RS usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCT	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCT	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes Yes

O ECR de Milross e colaboradores (2019) foi avaliado pela ferramenta de risco de viés *Cochrane Risk of Bias tool 2.0*, e apresentou alto risco de viés. Apesar de os autores relatarem que não houve desequilíbrios na linha de base, observa-se diferenças numéricas em domínios do escore de qualidade de vida que podem indicar desequilíbrio entre os grupos, em geral, a favor do grupo experimental. Foi realizado o cálculo amostral do estudo, porém, os pesquisadores finalizaram o recrutamento antes de atingir o número de participantes necessários para um poder estatístico adequado nas análises. Além disso, considerando que o recrutamento do estudo levou 12 anos, o perfil das intervenções pode ter mudado ao longo do período e elas não são apresentadas. Houve uma perda de acompanhamento dos pacientes importante, que pode influenciar nos resultados apresentados. Apenas 40% dos pacientes do grupo LFO₂ foram avaliados em 12 meses, comparados com 85% do grupo VNI. Foi informada ausência de diferença estatística na avaliação de sintomas de distúrbios respiratórios do sono e qualidade de vida entre os grupos, mas os valores dos testes estatísticos são apresentados somente como apêndice. Houve planejamento de avaliação da adesão às intervenções, mas os dados não foram apresentados devido à ausência ou falta de confiança nos mesmos. Uma das medidas de adesão foi descrita e evidencia uma diferença entre os grupos, indicando maior tempo de uso da intervenção controle. A não adesão às intervenções pode impactar nos desfechos. Intervenções terapêuticas não previstas no protocolo de estudo não foram descritas pelos autores. Tendo em vista que pacientes com piora da função respiratória foram removidos do estudo, não foi possível mensurar o impacto das intervenções em desfechos como morte e houve importante redução da amostra no decorrer do estudo, impactando na avaliação de demais desfechos em longo prazo. O delineamento aberto do estudo

pode ter influenciado na avaliação dos desfechos secundários como sintomas de distúrbios respiratórios do sono e qualidade de vida, apesar de provavelmente não impactar na medida do desfecho primário, definido pela mensuração de PaCO₂ ou TcCO₂, realização de transplante pulmonar ou morte. O risco de viés detalhado para o desfecho primário (sobrevida livre de eventos) pode ser visto na Figura 2 e Figura 3.

Figura 2. Avaliação do risco de viés segundo os critérios da ferramenta ROB 2.0.

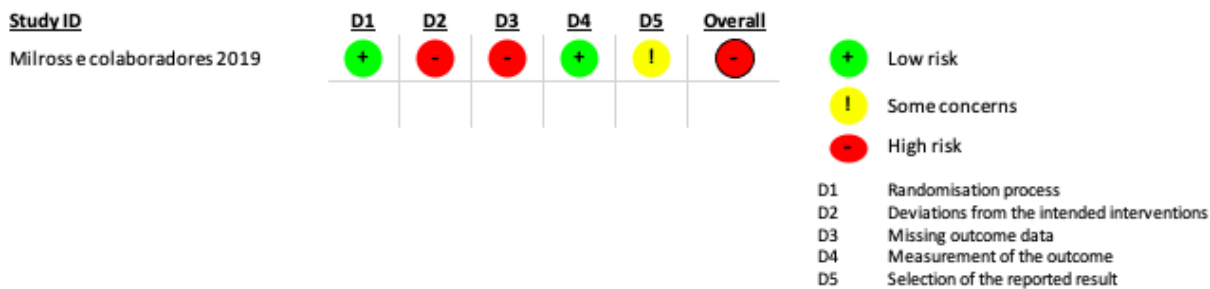
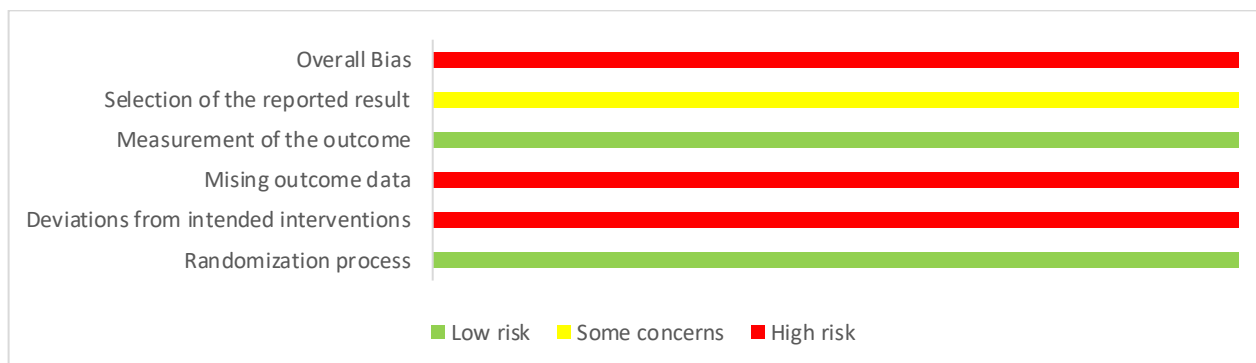


Figura 3. Resumo e gráfico do risco de viés do ensaio clínico randomizado.



6.4 Síntese dos resultados

Os principais desfechos avaliados neste PTC foram: 1) melhora da sobrevivida; 2) redução das hospitalizações; e 3) melhora de qualidade de vida. Os desfechos secundários foram: mortalidade, sintomas de distúrbios respiratórios do sono; tolerância ao exercício, função pulmonar, trocas gasosas, adesão ao tratamento e os efeitos adversos. Informações detalhadas e especificadas para cada estudo foram relatadas no Quadro 6. Considerando a variabilidade entre intervenções (tipo e duração), comparadores, população considerada e dos desfechos entre os estudos, não foi possível conduzir meta-análises.

6.4.1 Melhora da sobrevida

Tratamento com VNI noturna

Somente um ECR avaliou sobrevida livre de eventos ao longo de um ano, acompanhando 29 pacientes. Do total, 18 pacientes atingiram o critério para sobrevida livre de eventos no período. O grupo da VNI \pm O₂ noturna teve 33% (IC 95%: 5% a 58%) e 46% (IC 95%: 10% a 68%) maior incidência de sobrevida livre de eventos em 3 e 12 meses comparado ao grupo com LFO₂ diurno. Não houve diferença entre os grupos em seis meses, com diferença de risco = 26% (IC 95%: -7% a 52%)¹².

6.4.2 Redução de hospitalizações

VNI para a limpeza das vias aéreas

Um ECR incluído na RS relatou o número de dias passados no hospital e o tempo até a próxima admissão (Dwyer 2015). Não houve diferença entre os grupos de VNI e fisioterapia respiratória no tempo de internação hospitalar, diferença média (DM= -0,05 dias [IC 95% -3,06 a 2,06]) e nem no tempo para a próxima admissão (DM= 26 dias [95% -85,61 a 137,61])¹¹.

Tratamento com VNI noturna

Um ECR relatou que não há diferença entre os grupos VNI \pm O₂ noturna vs. LFO₂ diurno para taxa de hospitalização em 3 meses (DM= -0,5; IC 95% -1,1 a 0,1), 6 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,6 a 0,8) e 12 meses (DM= 0,1; IC 95% -0,8 a 1,0)¹².

6.4.3 Melhora da qualidade de vida

VNI para a limpeza das vias aéreas

Na avaliação da qualidade de vida, apenas um estudo da RS avaliou por questionário específico para FC (Dwyer 2015; n = 40), não mostrando diferença no domínio físico (DM= -4,0; IC 95% - 20,05 a 12,05) ou domínio de saúde (DM= 3,00 [IC 95% -12,52 a 18,52]). Porém, houve diferença significativa favorecendo a VNI no domínio respiratório (DM= 11,00 [IC 95% 0,58 a 21,42])¹¹.

Tratamento com VNI noturna

Um estudo incluído na RS (Young 2008; n=8) avaliou a qualidade de vida, no qual não houve diferença significativa entre os grupos da comparação de VNI vs. oxigênio, após questionário específico para FC (DM= 3,0 [IC 95% -15,73 a

21,73]). Também não houve diferença entre os grupos da comparação de VNI vs. ar ambiente (DM= 7,0 [IC 95% -11,73 a 25,73])¹¹.

Outro ECR mostrou que a qualidade de vida também não foi diferente entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ diurno nem no componente físico, nem no componente mental do SF-36. Em três meses, os resultados dos componentes físico e mental, foram respectivamente DM físico: 6 (IC 95% -11 a 23) e DM mental: 6 (IC 95% -4 a 16); em 6 meses DM físico: 2 (IC 95% -20 a 24) e DM mental: 1 (IC 95% -12 a 14); e 12 meses DM físico: 2 [IC 95% -20 a 24] e DM mental: 2 [IC 95% -17 a 21]¹².

6.4.4 Mortalidade

Independentemente da comparação, nenhum estudo incluído neste PTC avaliou o desfecho mortalidade.

6.4.5 Sintomas de distúrbios respiratórios do sono

Tratamento com VNI noturna

Um estudo incluído na RS (Young 2008; n=8), avaliou a sonolência diurna como distúrbio respiratório do sono. Não houve diferença significativa entre os grupos VNI versus oxigenoterapia, para o escore de sonolência de Epworth diurno (DM= 00,0 [IC 95% -5,57 a 5,57]) ou o escore do índice global de qualidade do sono de Pittsburg (PSQI) de sonolência diurna, (DM=00,0 [IC 95% - 2,62 a 2,62]). Da mesma forma, para a comparação entre VNI versus ar ambiente, não houve diferenças significativas entre os grupos para o escore de sonolência de Epworth diurno, (DM= 00,0 [IC 95% - 5,07 a 5,07]) ou o escore PSQI, (DM= -1,0% [IC 95% -4,04 a 2,04])¹⁴.

Os dados de sintomas de distúrbios respiratórios do sono do ECR incluído não mostram diferença entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ em 3 meses (DM= 1 [IC 95% -2 a 4]), em 6 meses (DM: 1 [IC 95% -2 a 4]) e 12 meses (DM: 2 [IC 95% -1 a 5])¹².

6.4.6 Tolerância ao exercício

VNI para a limpeza das vias aéreas

Um estudo incluído na RS (Dwyer 2015; n = 40) relatou tolerância ao exercício usando o teste *shuttle* modificado. Não houve diferença entre os grupos de VNI versus fisioterapia respiratória em até duas semanas (DM= -15,00 [IC 95% - 260,0 a 230,0]).

Tratamento com VNI durante o exercício

Um estudo incluído na RS (Lima 2014) apontou que o grupo VNI andou em média 415,38 metros (DP = 77,52 metros) comparado a 386,92 metros (DP = 84,89 metros) para o mesmo teste, sem VNI; $p = 0,039$. Porém, quando esses dados foram colocados no Review Manager, o resultado não mostrou diferença entre os grupos (DM = 28,46; IC 95% - 34,03 a 90,95; $p=0,37$).

6.4.7 Função pulmonar

VNI para a limpeza das vias aéreas

Na RS, a função pulmonar foi avaliada por meio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁), capacidade vital forçada (CVF) e taxa de fluxo expiratório médio forçado (FEF).

FEV₁ foi avaliado por cinco estudos da RS, dois destes relataram FEV₁ em litros (L) pós-tratamento (Holland 2003; Placidi 2006) e três relataram FEV₁% previsto pós-tratamento (Dwyer 2015; Fauroux 1999; Rodriguez Hortal 2016).

- FEV₁ L: após uma semana, não houve diferença entre os grupos quando a VNI foi comparada à tosse dirigida (DM= -0,03 L [IC 95% -0,17 a 0,12]) ou comparada à pressão expiratória positiva (PEP) (DM= -0,05 L [IC 95 % -0,22 a 0,12])^{15,16}.
- FEV₁ % previsto pós-tratamento: um estudo mostra que não houve diferença entre VNI e técnicas de fisioterapia respiratória após uma semana (DM= -0,90% [IC 95% -17,41 a 15,61])¹⁷. Um outro estudo comparou VNI com toda a assistência hospitalar abrangente combinada, em até duas semanas, e mostra que também não houve diferença entre os grupos (DM= 1,30% [IC 95% -7,32 a 9,92])¹⁸.

CVF foi avaliado por quatro estudos da RS, dois destes relataram CVF em litros (L) (Holland 2003; Placidi 2006) e dois relataram CVF% previsto (Fauroux 1999; Rodriguez Hortal 2016).

- CVF L: em até uma semana, não houve diferença de VNI versus tosse dirigida (DM= 0 L [IC 95% -0,30 a 0,30]), ou VNI versus PEP (DM= -0,07 L [IC 95% -0,47 a 0,33])^{15,16}.
- CVF %: após uma semana, não houve diferença entre VNI e tosse dirigida, (DM= 0,40% (IC 95% -13,46 a 14,26))¹⁹.

FEF foi avaliado em três estudos da RS, dois destes relataram FEF em L (Holland 2003; Placidi 2006) e um relatou em % (Fauroux 1999).

- FEF L: após uma semana, não houve diferença entre VNI e tosse dirigida, (DM= -0 L [IC 95% -0,08 a 0,07]) ou entre VNI versus PEP (DM= -0 L [IC 95% -0,07 a 0,07])^{15,16}.
- FEF %: após uma semana, não houve diferença entre VNI e tosse dirigida (DM= -6,0% [IC 95% -28,03 a 16,03])¹⁷.

Tratamento com VNI noturna

- *Função pulmonar durante o sono*

Um estudo da RS relatou a função pulmonar durante o sono em uma única noite²⁰. Ao comparar VNI e oxigênio, a RS mostrou uma diferença significativa no volume minuto (VM) em favor da VNI durante o sono REM (DM= 1,48 L / m [IC 95% 0,74 a 2,22]); porém não houve diferença entre os grupos para o sono NREM (DM= 0,49 L / m [IC 95% -0,29 a 1,27]). Para o volume corrente (VT) a RS mostra uma diferença significativa no volume corrente (VC) durante o sono REM, (DM= 0,08 L [IC 95% 0,04 a 0,12]) e o sono NREM (DM= 0,03 L [IC 95% 0,01 a 0,05]). Quanto à frequência respiratória durante o sono, houve uma diferença significativa entre os grupos de VNI e oxigênio durante o sono REM (DM= -1,84 respirações por minuto [IC 95% -3,25 a -0,43]), mas não durante o sono NREM (DM= -1,15 [IC 95% -2,48 a 0,18])²⁰.

- *Função pulmonar enquanto acordado*

Um outro estudo da RS comparou VNI versus oxigênio e mostrou que não houve diferenças significativas no VEF₁% previsto (DM= 1,0% [IC 95% -8,13 a 10,13]) ou na CVF% (DM= 4,00% [IC 95% -11,22 a 19,22])¹⁴.

O ECR incluído mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos VNI±O₂ noturna vs. LFO₂ na função pulmonar avaliando a capacidade pulmonar total em 3 meses (DM: 1 [IC 95% -2 a 4]), em 6 meses (DM: 1 [IC 95% -4 a 6]) e 12 meses (DM: 4 [IC 95% -1 a 9]). Os resultados da gasometria arterial mostram que não houve diferença entre os grupos em relação a PaO₂ noturno (mmHg) em 3 meses (DM: 6 [IC 95% -6 a 18]), em 6 meses (DM: -4 [IC 95% -10 a 2]) e após 12 meses (DM: 1 [IC 95% -16 a 18])¹².

Tratamento com VNI durante o exercício

Um estudo incluído na RS (Lima 2014) mensurou os dados da função pulmonar (FEV₁, FVC, FEF, VM, VC e frequência respiratória) como valores medianos (intervalo interquartil (IQR)) e, portanto, não pôde ser analisado no Review Manager. O artigo original relatou que não houve diferenças entre os grupos na função pulmonar ou nos índices de ventilação²¹.

6.4.8 Trocas gasosas

VNI para a limpeza das vias aéreas

Trocas gasosas foram avaliadas em cinco estudos da RS (Fauroux 1999; Kofler 1998; Placidi 2006; Holland 2003; Rodriguez Hortal 2016). No primeiro estudo a saturação de hemoglobina com oxigênio no sangue arterial (SpO₂) foi significativamente mais baixa durante a fisioterapia respiratória do que durante a VNI, (DM= 1,0 [IC 95% 0,29-1,71]) portanto, a SpO₂ média foi melhor no grupo VNI¹⁷. O segundo estudo avaliou a mudança na SpO₂ durante o tratamento e houve melhora significativamente maior após VNI comparado a fisioterapia respiratória, incluindo PEP, (DM= 1,16% [IC 95% 0,08 a 2,24])²². O terceiro estudo mostrou que não houve diferença significativa na SpO₂ após a desobstrução das

vias aéreas ao comparar a VNI com a fisioterapia respiratória incluindo tosse dirigida, (DM= 0,20% [IC 95% -0,74 a 1,14]), ou quando comparando VNI com fisioterapia respiratória incluindo PEP, (DM=-0,10% [IC de 95% -0,98 a 0,78])¹⁶. O quarto estudo aponta que a adição de VNI resultou em uma redução significativa na proporção do tempo de tratamento quando a SpO₂ estava abaixo de 90% (P=0,001)¹⁵. Por fim, o quinto estudo relatou a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) e não mostrou diferença entre VNI e PEP em PaCO₂, (DM= 0,02 [IC de 95% -0,39 a 0,43])¹⁹.

Tratamento com VNI noturna

Apenas um estudo da revisão sistemática avaliou as trocas gasosas no tratamento com VNI noturna, mas não encontrou nenhuma diferença significativa para qualquer comparação ou parâmetro avaliado (Young 2008). Na comparação de VNI e oxigenoterapia em curto prazo, não houve diferença entre os grupos para: pH (DM= 0 [IC 95% -0,03 a 0,03]); PaO₂ (DM= -4,0 mmHg [IC 95% -13,43 a 5,43]); PaCO₂ (DM= -1,0 mmHg [IC 95% -7,10 a 5,10]); e SaO₂% (DM= -2,0% [IC 95% -6,06 a 2,06]). Da mesma forma, na comparação de VNI e ar ambiente, não houve diferenças entre os grupos para: pH (DM= 0,01 [IC 95% -0,02 a 0,04]); PaO₂ (DM= -2,0 mmHg [IC 95% -8,58 a 4,58]); PaCO₂ (DM= -2,0 mmHg [IC 95% -8,10 a 4,10]); e SaO₂%, (DM= -1,00% [IC 95% -4,62 a 2,62])¹⁴.

Tratamento com VNI durante o exercício

Um estudo incluído na RS (Lima 2014) mensurou os dados trocas gasosas durante o exercício como valores medianos (intervalo interquartil (IQR)) e, portanto, não pôde ser analisado no Review Manager. O artigo original relatou que não houve diferenças entre os grupos na SpO₂ entre os grupos após o teste de caminhada em esteira²¹.

6.4.9 Adesão ao tratamento

VNI para a limpeza das vias aéreas

Quatro estudos da RS incluíram informações sobre preferência e adesão do tratamento (Fauroux 1999; Holland 2003; Kofler 1998; Placidi 2006). Em três estudos mais participantes afirmaram que preferiam a VNI a outro método de desobstrução das vias aéreas^{15,17,22}. Em um estudo, 87,5% participantes afirmaram que preferiam VNI à fisioterapia respiratória e dois participantes não tinham preferência¹⁷. Em outro estudo, 57,7% dos participantes preferiram o tratamento com VNI, 30,8% afirmaram que preferiam o tratamento padrão e 11,5% não tinham preferência¹⁵. O terceiro relatou que 60% dos participantes preferiram VNI, 25% preferiram PEP e 15% dos participantes não tinham preferências²². Por fim, no quarto estudo nenhuma diferença estatística foi observada na preferência entre fisioterapia respiratória (incluindo PEP) e VNI¹⁶.

Tratamento com VNI noturna

Dois estudos da RS analisaram a preferência de tratamento (Gozal 1997; Young 2008). O primeiro estudo relatou que 66,6% dos participantes preferiram oxigenoterapia do que a VNI²³. O segundo relatou que 50% dos participantes classificaram o oxigênio como o mais confortável e preferiram-no como terapia de longo prazo, enquanto 37,5% preferiram VNI¹⁴.

6.4.10 Efeitos adversos

VNI para a limpeza das vias aéreas

Três estudos da RS não avaliaram os eventos adversos (Fauroux 1999; Placidi 2006; Rodriguez Hortal 2016). Dois estudos relataram que não houve efeitos indesejáveis (Kofler 1998; Dwyer 2015). Holland e colaboradores (2003) relataram que um participante desistiu no início do estudo por causa da dor no teste dos músculos respiratórios¹⁵.

Tratamento com VNI noturna

Um estudo da RS não avaliou os eventos adversos (Gozal 1997). Um estudo relatou desvios consequentes no tratamento em um participante que não foi capaz de tolerar aumentos na pressão inspiratória positiva nas vias aéreas (Milross 2001). Outro estudo relatou que quatro participantes desistiram: um participante desistiu do grupo de VNI, pois não tolerou a intervenção devido ao desconforto da máscara; um participante retirou o consentimento após ter desenvolvido um pneumotórax durante o uso da oxigenoterapia, o que foi considerado coincidência; e dois participantes experimentaram aerofagia que se resolveu quando a pressão inspiratória positiva nas vias aéreas foi reduzida em 2 cm H₂O (Young 2008)¹¹.

Quadro 6. Características e resultados dos estudos selecionados.

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
Moran Fe colaboradores (2017)	Revisão sistemática (10 ECR incluídos).	Adultos e crianças com fibrose cística, com qualquer tipo de insuficiência respiratória N=191	Máquinas usadas: ventiladores de pressão positiva com capacidade de suporte bilevel de pressão ventilatória (BiPAP)	<p><u>Primários da RS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Mortalidade -Qualidade de Vida - Sintomas respiratórios durante o sono <p><u>Secundários da RS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Função pulmonar -Trocas gasosas -Tolerância ao exercício -Tempo de hospitalização -Adesão ao tratamento e preferências -Eventos adversos 	<u>COMPARAÇÃO ENTRE VNI E OUTROS TRATAMENTOS NA LIMPEZA DAS VIAS AÉREAS</u>			<p>-Estudos de curto prazo não dão tempo suficiente para que os pacientes se familiarizem com a VNI.</p> <p>-Uso limitado de desfechos importantes (mortalidade) pela duração dos estudos.</p> <p>-<u>Estudo 10</u> - apenas como abstract disponível.</p> <p>-Benefícios da VNI foram demonstrados após sessões únicas de tratamento com apenas um número pequeno de pacientes.</p> <p>-Evidência limitada de benefício em um estudo mais longo da VNI na função pulmonar.</p> <p>-Resultados da análise da RS em relação ao uso de VNI durante o sono diferem das análises dos estudos individuais pelo pequeno n de participantes e por problemas estatísticos.</p> <p>-Apenas um estudo livre de viés (<u>estudo 10</u>) e, os demais, com risco baixo ou não claro dos resultados terem sido</p>
					<p>114 (59,7%) homens</p> <p><u>Estudo 1</u> (Dwyer, 2015) n=40¹⁸</p> <p><u>Estudo 2</u> (Fauroux, 1999) n=16¹⁷</p> <p><u>Estudo 3</u> (Gozal, 1997) n=6²³</p>	<p><u>Estudo 1:</u> VNI como técnica de limpeza das vias aéreas (VA) com ou sem outra técnica de limpeza usual das VA sem VNI (n=21). Adultos hospitalizados por exacerbação, com máscara nasal ou bucal. Duração: até 2 semanas.</p> <p><u>Estudo 2:</u> VNI como limpeza das VA x fisioterapia torácica de limpeza das VA. Crianças, com máscara nasal. Duração: Sessão única.</p> <p><u>Estudo 3:</u> VNI durante a noite x ar ambiente e após, se necessário, outra sessão de VNI+ O2 x O2 isolado. Crianças e adultos, com máscara nasal.</p>	<p><u>Primários da RS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Mortalidade -Qualidade de vida (1 ECR) Grupo VNI (n=17) Grupo fisioterapia respiratória (n=20) <p><u>Secundários da RS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Função pulmonar -Trocas gasosas -Tolerância ao exercício -Tempo de hospitalização -Adesão ao tratamento e preferências -Eventos adversos 	

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
		<p>Estudo 4 (Holland, 2003) n= 26¹⁵</p> <p>Estudo 5 (Kofler, 1998) n= 20 (abstract apenas)²²</p> <p>Estudo 6 (Lima, 2014) n=13²¹</p> <p>Estudo 7 (Milross, 2001) n= 13²⁰</p>	<p>Duração: Sessão única, noturna, de cada modalidade, por 3 noites em 15 dias.</p> <p>Estudo 4: VNI como técnica de limpeza das VA x fisioterapia torácica de limpeza de vias aéreas. Adultos, com máscara nasal. Duração: Sessão única de cada modalidade.</p> <p>Estudo 5: VNI como método de limpeza das VA x técnica de limpeza das vias aéreas (PEP). Crianças e adultos. Não relata a interface usada. Duração: Sessão única de cada método, em 2 dias sucessivos, com 1 dia de intervalo.</p> <p>Estudo 6: VNI durante exercício x nenhum tratamento. Crianças. Duração: Sessão única, com intervalo de 24 a 48 h entre a técnica x nenhum tratamento durante o exercício.</p> <p>Estudo 7: Desenho cruzado – VNI com ou sem O2, como método de</p>	<p>Grupo pressão expiratória positiva (PEP) (n=20)</p> <p>Comparação 2a. – SpO₂ média Grupo VNI (n=17)</p> <p>Grupo pressão expiratória positiva (PEP) (n=17)</p> <p>Comparação 2b. – PaCO₂ média Grupo VNI (n=16)</p> <p>Grupo pressão expiratória positiva (PEP) (n=16)</p> <p>Comparação 3 – SpO₂ média Grupo VNI (n=17) Grupo tosse dirigida (n=17)</p> <p>-Tolerância ao exercício (1 ECR) Grupo VNI (n=17) Grupo fisioterapia respiratória (n=20)</p> <p>-Tempo de hospitalização (1 ECR) Grupo VNI (n=17) Grupo fisioterapia respiratória (n=20)</p> <p>-Adesão ao tratamento e preferências (4 ECR) Grupo VNI (n=62) Grupo fisioterapia respiratória (n=62)</p> <p>-Eventos adversos (3 ECR) Grupo VNI (n=49) Grupo fisioterapia respiratória (n=49)</p>	<p>SpO₂ mudança: DM= 1,16% (IC 95% 0,08 a 2,24) SpO₂ média: DM= 0,20% (IC 95% -0,74 a 1,14) PaCO₂ média: DM= 0,02 (IC de 95% -0,39 a 0,43)</p> <p>Comparação 3 SpO₂ média: DM= -0,10% (IC 95% -0,98 a 0,78)</p> <p>-Tolerância ao exercício - shuttle modificado DM= -15,00 (IC 95% -260,0 a 230,0)</p> <p>-Tempo de hospitalização – em dias DM= -0,05 dias (IC 95% -3,06 a 2,06)</p> <p>-Adesão ao tratamento e preferências - % Preferiam VNI: 41 de 62 (66,1%) Preferiram fisioterapia respiratória: 13 de 62 (21,0%) Sem preferência: 8 de 62 (12,9%)</p> <p>-Eventos adversos Apenas um participante desistiu da VNI no início do estudo por causa da dor no teste dos músculos respiratórios.</p>	<p>SpO₂ mudança: a favor da VNI SpO₂ média: não houve diferença PaCO₂ média: não houve diferença</p> <p>Comparação 3 SpO₂ média: não houve diferença</p> <p>-Tolerância ao exercício: não houve diferença entre os grupos</p> <p>-Tempo de hospitalização: não houve diferença entre os grupos</p> <p>-Adesão ao tratamento e preferências: nenhuma análise estatística inferencial foi realizada, porém a maioria dos pacientes preferiram a VNI.</p> <p>-Eventos adversos A maioria dos participantes não relataram EAs.</p>	<p>a afetados por relatos ausentes ou incompletos ou pela maneira de distribuição dos participantes nos diferentes grupos.</p>	
PAPEL DA VNI NA VENTILAÇÃO DURANTE O SONO								
					<p>-Mortalidade: nenhum ECR avaliou.</p>	<p>-Qualidade de vida Comparação 1 Sintomas torácicos: DM= 3,0 (IC 95% -15,73 a 21,73)</p>	<p>-Qualidade de vida: Comparação 1</p>	

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
		<p><u>Estudo 8</u> (Placidi, 2006) n=17¹⁶</p> <p><u>Estudo 9</u> (Rodriguez Hortal, 2016) n= 32¹⁹</p> <p><u>Estudo 10</u> (Young, 2008) n= 8¹⁴</p>	<p>limpeza da VA x outra intervenção (CPAP+O2 e CPAP + ar ambiente) Adultos, com máscara nasal. Duração: Sessão única noturna para cada modalidade de intervenção por 3 noites em 1 semana.</p> <p><u>Estudo 8:</u> VNI como método de limpeza das VA x outros dois métodos de limpeza das VA: VNI x tosse direta e VNI x PEP. Adultos, com máscara nasal. Duração: Tratamento 2 x dia por 70 min por 2 dias de cada intervenção.</p> <p><u>Estudo 9:</u> VNI como método de limpeza das VA x outro tratamento de limpeza das VA (PEP). Adultos, com máscara facial. Duração: Cada intervenção 2 x dia por 60 min por 3 meses.</p> <p><u>Estudo 10:</u> VNI domiciliar durante a noite x ar ambiente x O2. Adultos, com máscara nasal ou facial.</p>		<p><u>-Qualidade de vida</u> (1 ECR) Comparação 1 Grupo VNI (n=7) Grupo oxigenoterapia (n=8)</p> <p>Comparação 2 Grupo VNI (n=7) Grupo ar ambiente (n=8)</p> <p><u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> (1 ECR) Comparação 1 Grupo VNI (n=7) Grupo oxigenoterapia (n=8)</p> <p>Comparação 2 Grupo VNI (n=7) Grupo ar ambiente (n=8)</p> <p><u>-Função pulmonar – durante o sono</u> (1 ECR) Grupo VNI (n=7) Grupo oxigenoterapia (n=8)</p> <p><u>-Trocias gasosas</u> (1 ECR) Comparação 1 Grupo VNI (n=7) Grupo oxigenoterapia (n=8)</p>	<p>Índice de dispneia transicional: DM= 1,4 (IC 95% - 0,29 a 3,09)</p> <p>Comparação 2 Sintomas torácicos: DM=7,0 (IC 95% -11,73 a 25,73) Índice de dispneia transicional: DM= 2,9 (IC 95% 0,71 a 5,09)</p> <p><u>- Sintomas respiratórios durante o sono:</u> Comparação 1 Sonolência diurna: DM= 0 (IC 95% -5,57 a 5,57) Índice global de qualidade do sono (PSQI): DM= 0 (IC 95% -2,62 a 2,62)].</p> <p>Comparação 2 Sonolência diurna: DM= 0 (IC 95% -5,07 a 5,07) Índice global de qualidade do sono (PSQI): DM= 0 (IC 95% -4,04 a 2,04).</p> <p><u>-Função pulmonar – durante o sono</u> Volume minuto no sono REM: DM= 1,48 L / m [IC 95% 0,74 a 2,22) Volume minuto no sono NREM: DM= 0,49 L / m [IC 95% -0,29 a 1,27) Volume corrente no sono REM: DM= 0,08 L (IC 95% 0,04 a 0,12) Volume corrente no sono NREM: DM= 0,03 L (IC 95% 0,01 a 0,05)</p> <p>Frequência respiratória no sono REM: DM= -1,84 respirações por minuto (IC 95% -3,25 a -0,43) Frequência respiratória no sono NREM: DM= -1,15 respirações por minuto (IC 95% -2,48 a 0,18).</p> <p><u>-Trocias gasosas</u> Comparação 1 pH: DM= 0 (IC 95% -0,03 a 0,03) PaO₂: DM= -4,0 mmHg (IC 95% -13,43 a 5,43) PaCO₂: DM= -1,0 mmHg (IC 95% -7,10 a 5,10) SaO₂ %: DM= -2,0% (IC 95% -6,06 a 2,06)</p>	<p>Sintomas torácicos: não houve diferença Índice de dispneia transicional: não houve diferença</p> <p>Comparação 2 Sintomas torácicos: não houve diferença entre grupos. Índice de dispneia transicional: diferença a favor da VNI</p> <p><u>- Sintomas respiratórios no sono:</u> Não houve diferença entre os grupos em nenhuma das comparações.</p> <p><u>-Função pulmonar</u> Volume minuto no sono REM: DM= diferença a favor da VNI. Volume minuto no sono NREM: não houve diferença entre grupos. Volume corrente no sono REM: diferença a favor da VNI.</p> <p>Frequência respiratória no sono REM: diferença a favor da VNI. Frequência respiratória no sono NREM: não houve diferença entre grupos.</p> <p><u>-Trocias gasosas:</u> não houve nenhuma diferença significativa entre grupos para qualquer</p>	

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
			Duração: cada intervenção por 6 semanas, com 2 semanas de <i>washout</i> .		<p>Comparação 2 Grupo VNI (n=7) Grupo ar ambiente (n=8)</p> <p><u>-Tolerância ao exercício:</u> nenhum ECR avaliou.</p> <p><u>-Tempo de hospitalização:</u> nenhum ECR avaliou.</p> <p><u>-Adesão ao tratamento e preferências (2 ECR)</u> Grupo VNI (n=14) Grupo oxigenoterapia (n=14)</p> <p><u>-Eventos adversos (2 ECR)</u></p>	<p>Comparação 2 pH: DM=0,01 (IC 95% -0,02 a 0,04) PaO₂: DM= -2,0 mmHg (IC 95% -8,58 a 4,58) PaCO₂: DM= -2,0 mmHg (IC 95% -8,10 a 4,10) SaO₂?: DM= -1,00% (IC 95% -4,62 a 2,62)</p> <p><u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> Preferiram oxigenoterapia: 8 de 14 (57,1%) Preferiram a VNI: 5 de 14 (35,7%)</p> <p><u>-Eventos adversos</u></p> <p>Um participante não foi capaz de tolerar aumentos na pressão inspiratória positiva nas vias aéreas; um participante desistiu do grupo de VNI, por desconforto da máscara; um participante retirou o consentimento após ter desenvolvido um pneumotórax durante o uso da oxigenoterapia, o que foi considerado coincidência; e dois participantes experimentaram aerofagia que se resolveu quando a pressão inspiratória positiva nas vias aéreas foi reduzida em 2 cm H₂O.</p>	<p>comparação ou parâmetro avaliado.</p> <p><u>-Adesão ao tratamento e preferências:</u> a maioria dos participantes preferiram oxigenoterapia.</p>	
PAPEL DA VNI DURANTE O EXERCÍCIO:								
					<p><u>-Mortalidade</u> nenhum ECR avaliou.</p> <p><u>-Qualidade de vida</u> nenhum ECR avaliou.</p> <p><u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> nenhum ECR avaliou.</p>	<p><u>-Função pulmonar (mediana; Intervalo interquartil)</u> FEV₁ com VNI =1,01 ml (IQ 0,85 – 168) FEV₁ sem VNI =1,01 ml (IQ 0,85 – 168); p= 0,362</p> <p>FVC com VNI = 1,74 ml (IQ 1,23 – 2,24) FVC com VNI = 1,67 ml (IQ 1,35 – 2,4); p= 0,88</p> <p>FEF com VNI = 0,67 L/s (IQ 0,47 – 1,83)</p>	<p><u>-Função pulmonar:</u> não houve nenhuma diferença significativa entre grupos para qualquer comparação ou parâmetro avaliado.</p>	

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
					<p><u>-Função pulmonar</u> (1 ECR) Grupo exercício com VNI (n=7) Grupo exercício sem VNI (n=8)</p> <p><u>-Trocas gasosas</u> (1 ECR) Grupo exercício com VNI (n=7) Grupo exercício sem VNI (n=8)</p> <p><u>-Tolerância ao exercício</u> (1 ECR) Grupo exercício com VNI (n=7) Grupo exercício sem VNI (n=8)</p> <p><u>-Tempo de hospitalização</u>: nenhum ECR avaliou.</p> <p><u>-Adesão ao tratamento e preferências</u> nenhum ECR avaliou.</p> <p><u>-Eventos adversos</u> nenhum ECR avaliou.</p>	<p>FEF sem VNI = 1,15 L/s (IQ 0,64 – 2,19); p= 0,234</p> <p>Frequência respiratória com VNI = 75,5 rpm (57,8–98,5) Frequência respiratória sem VNI = 61,7 rpm (42,4 – 82,6); p = 0,158.</p> <p><u>-Trocas gasosas (mediana)</u> SpO₂ após o teste de caminhada em esteira VNI: 93; Sem VNI: 95; p = 0,018</p> <p><u>-Tolerância ao exercício</u> Distância média de caminhada (6 minutos) VNI: 415,38 metros (DP = 77,52 metros) Sem VNI: 386,92 metros (DP = 84,89 metros); DM = 28,46, IC95% -34,03 a 90,95; p=0,37)</p>	<p><u>-Trocas gasosas</u>: diferença a favor do grupo VNI.</p> <p><u>-Tolerância ao exercício</u>: não houve diferença entre os grupos.</p>	
Milross, M. e colaboradores (2019)	ECR prospectivo paralelo	Adultos com FC e dessaturação durante o sono. n=29	VNI±O2 (n= 14) x Terapia com O2 de baixo fluxo (LFO2) (n=15) Duração: 12 meses. Avaliações início, 3º, 6º e 12º mês.	<u>-Sobrevida livre de eventos</u> , foi considerado como evento (hipercapnia com PaCO ₂ > 60 mmHg ou aumento da PaCO ₂ de > 10 mmHg da basal ou aumento da TcCO ₂ > 10 mmHg), transplante pulmonar e morte. <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> pelo Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI).	<u>-Sobrevida livre de eventos</u> : 18 de 29 pacientes apresentaram sobrevida livre de eventos ao longo de 12 meses. 3 meses: VNI±O2 (n= 14); LFO2 (n=10) 6 meses: VNI±O2 (n= 12); LFO2 (n=9) 12 meses: VNI±O2 (n= 12); LFO2 (n=6) <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> PSQI (0-21); média (DP) 3 meses: VNI±O2 0 (2); LFO2 -1 (4) 6 meses: VNI±O2 -1 (1); LFO2 -2 (4) 12 meses: VNI±O2 0 (1); LFO2 -2 (5)	<u>-Sobrevida livre de eventos</u> : 3 meses DR= 33% (IC 95%: 5% a 58%) 6 meses DR= 26% (IC 95%: -7% a 52%) 12 meses DR= 46% (IC 95%: 10% a 68%) <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> 3 meses DM= 1 (IC 95%: -2 a 4) 6 meses DM= 1 (IC 95%: -2 a 4) 12 meses DM= 2 (IC 95%: -1 a 5)	<u>-Sobrevida livre de eventos</u> , 3 meses: diferença a favor do grupo VNI±O2 6 meses: não houve diferença entre os grupos 12 meses: diferença a favor do grupo VNI±O2 <u>- Sintomas respiratórios durante o sono</u> 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos <u>- Qualidade de Vida - Saúde geral</u>	-n pequeno para avaliar diferença de PaCO ₂ . Necessária de n=40 para avaliar diferença clinicamente significativa. -Houve perda de pacientes por eventos durante os 12 meses. -Ausência de questionários específicos para FC em relação à QV e qualidade do sono.

Estudo	Tipo Estudo	Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito	Direção do efeito	Limitações do estudo
				- <u>Qualidade de Vida (SF36 - saúde geral)</u>	- <u>Qualidade de Vida SF36 (saúde geral)</u> 3 meses: VNI±O2 -1 (11); LFO2 -3 (11) 6 meses: VNI±O2 -2 (8); LFO2 2 (9) 12 meses: VNI±O2 -5 (6); LFO2 -4 (23)	- <u>Qualidade de Vida - Saúde geral</u> 3 meses DM= -4 (IC 95%: -13 a 5) 6 meses DM= -4 (IC 95%: -12 a 4) 12 meses DM= -1 (IC 95%: -16 a 14)	3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos	
				- <u>Hospitalizações</u>	- <u>Hospitalizações; média (DP)</u> 3 meses: VNI±O2 0,2 (0,4); LFO2 0,7 (0,9) 6 meses: VNI±O2 0,5 (0,7); LFO2 0,4 (0,7) 12 meses: VNI±O2 0,6 (0,8); LFO2 0,5 (0,8)	- <u>Hospitalizações</u> 3 meses DM= -0,5 (IC 95%: -1,1 a 0,1) 6 meses DM= 0,1 (IC 95%: -0,6 a 0,8) 12 meses DM= 0,1 (IC 95%: -0,8 a 1,0)	- <u>Hospitalizações</u> 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos	
				- <u>Função pulmonar, avaliado pela capacidade pulmonar total</u>	- <u>Função pulmonar (%)</u> 3 meses: VNI±O2 4 (5); LFO2 3 (2) 6 meses: VNI±O2 4 (5); LFO2 3 (7) 12 meses: VNI±O2 5 (4); LFO2 1 (6)	- <u>Função pulmonar</u> 3 meses DM= -1 (IC 95% -2 a 4) 6 meses DM= 1 (IC 95%: -4 a 6) 12 meses DM= 4 (IC 95%: -1 a 9)	- <u>Função pulmonar</u> 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos	
				- <u>Trocas gasosas PaCO2 noturno (mmHg)</u>	- <u>Trocas gasosas (mmHg)</u> 3 meses: VNI±O2 -1 (5); LFO2 1 (3) 6 meses: VNI±O2 -1 (6); LFO2 0 (3) 12 meses: VNI±O2 -1 (7); LFO2 2 (6)	- <u>Trocas gasosas</u> 3 meses DM= -2 (IC 95% -6 a 2) 6 meses DM= -1 (IC 95%: -6 a 4) 12 meses DM= -3 (IC 95%: -10 a 4)	- <u>Trocas gasosas</u> 3 meses / 6 meses / 12 meses: não houve diferença entre os grupos	

Legenda: CVF: capacidade vital forçada expiratória; DM: diferença média; DR: diferença de risco; ECR: ensaio clínico randomizado; FC: fibrose cística; FEF: fluxo expiratório forçado; IC: intervalo de confiança; IPAP: pressão positiva inspiratória nas vias aéreas; IQ: Intervalo interquartil; L: litros. LFO2: terapia com O2 de baixo fluxo; ml: mililitros; PEP: pressão expiratória positiva; QV: qualidade de vida; RS: revisão sistemática; SpO2: saturação periférica de oxigênio; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VA: vias aéreas; VC: volume corrente; VM: volume minuto; VNI: ventilação não invasiva.

6.5 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências diretas foi avaliada utilizando a abordagem⁴. A qualidade geral da evidência foi classificada como muito baixa na comparação entre VNI versus outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas em adultos ou crianças com fibrose cística para o desfecho qualidade de vida (Quadro 7). Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência, *downgrade*, foi o elevado risco de viés e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo 40 pacientes.

Quadro 7. VNI comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Qualidade de vida.									
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	Domínio Físico: Não houve diferença entre grupos (Diferença média = -4,0; IC 95% - 20,05 a 12,05). Domínio Saúde: Não houve diferença entre grupos (Diferença média = 3,0; IC 95% -12,52 a 18,52). Domínio respiratório: Houve diferença estatística, favorecendo a VNI (Diferença média = 11,0; IC 95% 0,58 a 21,42)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

a. Estudos com risco de viés incerto avaliado pelo ROB. Problemas com cegamento que podem influenciar nos resultados do estudo.

b. Amostra de 40 pacientes, no entanto, considerada muito inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

A qualidade geral da evidência foi classificada como muito baixa na comparação entre VNI durante o sono versus outras técnicas respiratórias usuais a noite em adultos ou crianças com FC (

Quadro 8). Os desfechos primários avaliados foram qualidade de vida e sintomas respiratórios durante o sono. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés elevado e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo oito pacientes e apresentou um amplo intervalo de confiança.

Quadro 8. VNI durante o sono comparado a outras técnicas usuais para limpeza das vias aéreas a noite em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Qualidade de vida.

1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<p>VNI vs. oxigênio: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 3,0 [IC 95% -15,73 a 21,73]).</p> <p>VNI vs. ar ambiente: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 7,0 [IC 95% -11,73 a 25,73])</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---	------------------------	---------

Sintomas de distúrbios respiratórios do sono.

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave	nenhum	<p>VNI vs. oxigênio: não houve diferença entre os grupos no escore de sonolência de Epworth diurno, (Diferença média = 00,0 [IC de 95% -5,57 a 5,57]) ou o escore do índice global de qualidade do sono de Pittsburg (PSQI) de sonolência diurna, (Diferença média = 00,0 [IC de 95% - 2,62 a 2,62]).</p> <p>VNI vs. ar ambiente: não houve diferença entre os grupos para o escore de sonolência de Epworth diurno, (Diferença média = 00,0 [IC de 95% -5,07 a 5,07]) ou o escore PSQI, (Diferença média = -1,0% [IC de 95% -4,04 a 2,04]).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-------------	--------	--	---------------------	---------

a. Estudos com risco de viés incerto avaliado pelo ROB. Problemas com cegamento que podem influenciar nos resultados do estudo.

b. Dados de um ECR com amostra de 8 pacientes, sendo considerada muito inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

c. O intervalo de confiança 95% está muito amplo.

A qualidade geral da evidência foi classificada como muito baixa na comparação entre VNI durante o exercício *versus* outras técnicas respiratórias usuais em adultos ou crianças com fibrose cística (Quadro 9). Nenhum dos desfechos primários avaliados foram avaliados durante a prática de exercícios. O principal desfecho nomeado pelo estudo foi a tolerância ao exercício, mensurado pela distância percorrida em esteira durante seis minutos (teste de caminhada de seis minutos). Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés, a inconsistência na interpretação dos dados apresentados pelo autor e os dados plotados no Review Manager. Evidência

indireta para adultos, sendo que o estudo incluiu somente crianças e adolescentes e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo 13 pacientes.

Quadro 9. VNI durante o exercício comparado a nenhuma intervenção em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Tolerância ao exercício									
1	ensaios clínicos randomizados	grave	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	Teste de caminhada na esteira durante 6 min: O estudo relatou que VNI foi superior a caminhada em ar ambiente (VNI andou em média 415,38 metros (DP = 77,52 metros) comparado a 386,92 metros (DP = 84,89 metros) em ar ambiente; p = 0,039. Porém quando esses dados foram colocados no review manager, o resultado não mostrou diferença entre os grupos (Diferença média = 28,46; IC 95% -34,03 a 90,95; p=0,37).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

- a. Estudo com alto risco de viés avaliado pelo ROB. ECR aberto, amostra por conveniência sem alocação secreta dos grupos e problemas no cegamento dos pacientes, terapeutas e avaliadores.
- b. Inconsistência entre a interpretação dos resultados apresentados pelo autor do estudo e os mesmos dados plotados no *Review Manager*.
- c. Estudo envolvia somente crianças e adolescentes (7 a 16 anos) com fibrose cística.
- d. Amostra de 13 pacientes, considerada muito inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

No Quadro 10, a qualidade geral da evidência foi classificada como muito baixa na comparação entre VNI associada ou não a oxigenoterapia comparada a oxigenoterapia de baixo fluxo em adultos ou crianças com fibrose cística. Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de eventos, taxa de internação, qualidade de vida e sintomas de distúrbios respiratórios do sono. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés elevado e a alta imprecisão dos resultados, que foram apresentados em apenas um ECR envolvendo 29 pacientes.

Quadro 10. VNI + O₂ comparado a oxigenoterapia de baixo fluxo em adultos ou crianças com fibrose cística.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de eventos.									
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<p>Sobrevida livre de eventos em 3 meses: VNI±O₂ teve 33% (IC 95%: 5% a 58%) mais sobrevida livre de eventos comparado ao grupo com LFO₂.</p> <p>Sobrevida livre de eventos em 6 meses: não houve diferença entre os grupos, com diferença de risco = 26% (IC 95%: -7% a 52%).</p> <p>Sobrevida livre de eventos em 12 meses: VNI±O₂ teve 46% (IC 95%: 10% a 68%) mais sobrevida livre de eventos comparado ao grupo com LFO₂.</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Taxa de internação									
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<p>Taxa de hospitalização em 3 meses: não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ vs. LFO₂ Diferença Média = -0,5 (IC 95% -1,1 a 0,1)</p> <p>Taxa de hospitalização em 6 meses: não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ vs. LFO₂ Diferença Média = 0,1 (IC 95% -0,6 a 0,8)</p> <p>Taxa de hospitalização em 12 meses não houve diferença entre os grupos VNI±O₂ vs. LFO₂ Diferença Média = 0,1 (IC 95% -0,8 a 1,0)</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Qualidade de vida.									

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<p>Qualidade de vida (SF-36) em 3 meses: não houve diferença entre os grupos. Componente físico: (Diferença média = [IC 95% -11,0 a 23,0]) Componente mental: (Diferença média = 6,0 [IC 95% -4,0 a 16,0])</p> <p>Qualidade de vida (SF-36) em 6 meses: não houve diferença entre os grupos Componente físico: (Diferença média = 2,0 [IC 95% -20,0 a 24,0]) Componente mental: (Diferença média = 1,0 [IC 95% -12,0 a 14,0])</p> <p>Qualidade de vida (SF-36) em 12 meses: não houve diferença entre os grupos Componente físico: (Diferença média = 2,0 [IC 95% -20,0 a 24,0]) Componente mental: (Diferença média = 2,0 [IC 95% -17,0 a 21,0])</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Sintomas de distúrbios respiratórios do sono.

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave	nenhum	<p>Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) em 3 meses: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 1,0 [IC 95% -2,0 a 4,0]).</p> <p>Qualidade do Sono de PSQI em 6 meses: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 1,0 [IC 95% -2,0 a 4,0]).</p> <p>Qualidade do Sono de PSQI em 12 meses: não houve diferença entre os grupos (Diferença média = 2,0 [IC 95% -1,0 a 5,0]).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-------------	--------	---	---------------------	---------

a. Estudo com alto risco de viés avaliado pelo ROB 2.0. ECR aberto, foi realizado o cálculo amostral do estudo, porém, os pesquisadores finalizaram o recrutamento antes de atingir o número de participantes necessários, apenas 40% dos pacientes do grupo oxigenoterapia de baixo fluxo foram avaliados em 12 meses, comparados com 85% do grupo VNI + O₂.

b. Dados de um ECR com amostra de 29 pacientes, considerada inferior ao número ótimo (*optimal information size*) para avaliar desfechos contínuos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais limitações deste PTC estão relacionadas ao alto risco de viés dos estudos e a certeza muito baixa nos resultados, principalmente no que diz respeito à imprecisão dos resultados. Até o presente momento, há poucos estudos que investigaram a pergunta de pesquisa avaliada neste PTC; e soma-se a isso os métodos escolhidos para a condução deste parecer, o qual não incluiu os estudos de mundo real. Outra limitação importante foi a heterogeneidade dos estudos incluídos em relação ao tipo de máscara utilizada para a VNI, os grupos comparadores, o momento de uso da VNI, seja para limpeza das vias aéreas, durante o sono ou exercício, o tempo de utilização da tecnologia e a frequência de uso. Essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, uma vez que pode haver fatores confundidores não identificados.

Devido a essa heterogeneidade apresentada, não foi possível sumarizar os resultados em meta-análise. Além disso, por se tratar de um tratamento de uso prolongado há necessidade de novos estudos que avaliem o efeito da VNI a longo prazo em pacientes com FC e doença avançada, uma vez que a maioria dos estudos incluídos avaliaram o efeito da VNI pré e pós-tratamento imediato de uma sessão.

A abordagem terapêutica atual da FC baseia-se na eliminação do muco para limpar as vias aéreas obstruídas e na antibioticoterapia para evitar infecções repetitivas que vão remodelando a arquitetura pulmonar e causando alterações estruturais e irreversíveis na mesma. A fisioterapia respiratória é sempre recomendada no paciente com FC frente à gravidade da doença²⁴. Um ponto importante de destaque é que a VNI já tem tradição de uso no SUS e já está disponibilizada para outras insuficiências respiratórias causadas por doenças neuromusculares degenerativas e pode ser uma opção terapêutica em casos avançados de FC.

No contexto da FC, sabe-se que a VNI pode ser um meio temporário de reverter ou diminuir a progressão da insuficiência respiratória aguda ou crônica, provendo suporte ventilatório e evitando a intubação endotraqueal¹¹. Um estudo qualitativo mostra que para a implementação da VNI, adultos com FC precisam de um processo de aprendizagem e adaptação ao procedimento⁸. Após a elaboração deste PTC, foram identificadas evidências de certeza muito baixa sobre a melhora da sobrevivência livre de eventos em pacientes que receberam VNI \pm O₂ em comparação a terapia de O₂ de baixo fluxo, bem como evidências de melhora significativa no domínio respiratório dos escores de qualidade de vida em pacientes submetidos à VNI. A literatura encontrada reforça a segurança, eficácia e viabilidade da VNI como terapia adjunta para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada¹¹.

Porém, em outros desfechos importantes, como por exemplo, taxa de internação, qualidade de vida e sintomas de distúrbios respiratórios do sono, as evidências de certeza muito baixa não foram superiores à oxigenoterapia ou outras técnicas manuais de fisioterapia para a limpeza de vias aéreas ou durante o sono. No presente relatório, não foram encontrados estudos que testaram os desfechos mais importantes sobre o uso de VNI durante exercícios para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada. Portanto, ainda são necessários estudos controlados randomizados para responder esta pergunta.

Por outro lado, desfechos definidos como secundários nos estudos incluídos, mostraram uma maior facilidade de limpeza das vias aéreas com VNI quando comparada às técnicas usuais de fisioterapia, permitindo melhora da força muscular expiratória e do padrão respiratório, preservando a força muscular e reduzindo o esforço respiratório dos pacientes, sem evidência de melhora da função pulmonar. O uso da VNI de suporte durante o sono, em uma única sessão, mostrou benefícios ao diminuir a hipoventilação noturna dos pacientes com doença grave quando comparado à oxigenioterapia ou ar ambiente, com aumento da SpO₂, sem hipercapnia. O uso prolongado por seis semanas melhorou a hipercapnia noturna, a tolerância aos exercícios e a qualidade de vida. Não houve evidência de melhora nas hospitalizações, na função pulmonar ou nas trocas gasosas.

Portanto, o uso da VNI em pacientes com FC avançada é promissor, porém a evidência atual disponível é limitada, de muito baixa qualidade e alto risco de viés. Os estudos não relataram efeitos indesejáveis importantes com o uso da VNI, mas a eficácia desta terapia nas exacerbações pulmonares e na progressão da doença permanece incerta.

8 REFERÊNCIAS

1. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders. Cystic Fibrosis Trials Register 2021. <https://cfdg.cochrane.org/cystic-fibrosis-trials-register> (accessed april 2021)
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
3. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
5. Sklar MC, Dres M, Rittayamai N, et al. High-flow nasal oxygen versus noninvasive ventilation in adult patients with cystic fibrosis: a randomized crossover physiological study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):85.
6. Stanford G, Parrott H, Bilton D, et al. Randomised cross-over trial evaluating the short-term effects of non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000399.
7. Spoletini G, Pollard K, Watson R, et al. Noninvasive Ventilation in Cystic Fibrosis: Clinical Indications and Outcomes in a Large UK Adult Cystic Fibrosis Center. *Respir Care*. 2021;66(3):466-474.
8. Rodriguez Hortal MC, Hedborg A, Biguet G, et al. Experience of using non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis-A qualitative study. *Physiother Theory Pract*. 2018;34(4):264-275.
9. Atag E, Krivec U, Ersu R. Non-invasive Ventilation for Children With Chronic Lung Disease. *Front Pediatr*. 2020;8:561639.
10. Sarc I, Zihelk K, Esquinas AM. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: Long-term effects. *Respirology*. 2019;24(12):1222.
11. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Databaser Syst Rev*. 2017(2).
12. Milross MA, Piper AJ, Dwyer TJ, et al. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. *Respirology*. 2019;24(12):1191-1197.

13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
14. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(1):72-77.
15. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, et al. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax*. 2003;58(10):880-884.
16. Placidi G, Cornacchia M, Polese G, et al. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respiratory care*. 2006;51(10):1145-1153.
17. Fauroux B, Boulé M, Lofaso F, et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics*. 1999;103(3):e32-e32.
18. Dwyer TJ, Robbins L, Kelly P, et al. Non-invasive ventilation used as an adjunct to airway clearance treatments improves lung function during an acute exacerbation of cystic fibrosis: a randomised trial. *J Physiother*. 2015;61(3):142-147.
19. Rodriguez Hortal MC, Nygren-Bonnier M, Hjelte L. Non-invasive ventilation as airway clearance technique in cystic fibrosis. *Physiotherapy Research International*. 2017;22(3):e1667.
20. Milross MA, Piper AJ, Norman M, et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(1):129-134.
21. Lima CA, de Andrade AdFD, Campos SL, et al. Effects of noninvasive ventilation on treadmill 6-min walk distance and regional chest wall volumes in cystic fibrosis: Randomized controlled trial. *Respiratory medicine*. 2014;108(10):1460-1468.
22. Kofler A, Carlesi A, Cutrera R, et al. BiPAP versus PEP as chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(S17):344.
23. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. *European Respiratory Journal*. 1997;10(9):1999-2003.
24. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Fibrose Cística: Diagnóstico e tratamento.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Ampliação de uso da ventilação não invasiva no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística

Brasília – DF

Novembro de 2021

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à Avaliação Econômica (AE) da ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea (VNI – *Bilevel Positive Airway Pressure* [BiPAP]) no tratamento das manifestações pulmonares da Fibrose Cística (FC) com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AE foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências econômicas da VNI (BiPAP) no tratamento das manifestações pulmonares da FC com insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2 CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AE.

3 INTRODUÇÃO

A avaliação econômica visa subsidiar as decisões com o uso adequado de evidências clínicas por meio de uma consideração organizada dos efeitos das alternativas disponíveis, custos de saúde e outros efeitos considerados valiosos¹⁻⁵. As evidências devem ser baseadas nos resultados de análises de eficácia e segurança, obtidas de forma sistemática, interpretados de forma adequada (incluindo uma avaliação de sua relevância e potencial para viés) e, então, quando apropriado, sintetizados para fornecer estimativas dos parâmetros-chave, conforme visto anteriormente por meio da revisão sistemática^{1,2,4,6-8}. Portanto, avaliações econômicas e clínicas não são abordagens alternativas para atingir o mesmo fim, mas complementares¹⁻³.

A avaliação econômica busca apoiar uma gama de decisões muito diferentes, mas inevitáveis nos cuidados de saúde. O fator chave para a compreensão da avaliação econômica consiste na ponderação quanto à satisfação com a forma que os recursos em saúde estão sendo gastos^{1,3,4,9}. Nesse sentido, a avaliação dos custos e efetividade de tratamentos para pacientes com manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com fibrose cística, a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste dossiê, para avaliar o custo-efetividade.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*^{9,10}. O Quadro 11 apresenta os aspectos básicos considerados para a elaboração do respectivo modelo, os quais serão abordados de forma detalhada ao longo deste relatório.

Quadro 11. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística
Localização	Brasil
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Ventilação não invasiva (VNI) Oxigenoterapia
Horizonte temporal	12 meses
Taxa de desconto	Não aplicado
Medidas de efetividade	Ocorrência de evento Anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs)
Estimativa de custos	VNI Acompanhamento clínico Sessões de fisioterapia Uso de oxigenoterapia Internação hospitalar
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Diagrama de tornado (<i>Deterministic Safety Analysis - DSA</i>) Monte Carlo (<i>Probabilistic Safety Assessment - PSA</i>)

Premissas	As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas Não foram consideradas alterações ou reduções do uso da VNI Não foi considerada a ocorrência de eventos adversos
------------------	--

4 MÉTODOS

4.1 População

A população desta Análise de Custo-Efetividade foi baseada na RS deste relatório, ou seja, composta por pacientes com Fibrose Cística (FC) associada a insuficiência respiratória avançada.

4.2 Intervenção e comparadores

A intervenção foi composta pela ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea (VNI), a qual pode ser administrada por máscara nasal, oral ou facial. Adicionalmente, devido a VNI ser considerada uma intervenção adjuvante no tratamento de pessoas com FC e insuficiência respiratória avançada, ela foi associada com técnicas de fisioterapia respiratória e oxigenoterapia.

O comparador (tratamento atualmente utilizado no SUS) foi composto pela oxigenioterapia em associação com as técnicas de fisioterapia respiratória.

4.3 Desfechos - medidas de efetividade

O desfecho intermediário foi sobrevida livre de progressão, que é definida pela ocorrência de evento. Foi considerado como evento (hipercapnia com $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg ou aumento da PaCO_2 de > 10 mmHg da basal ou aumento da $\text{TcCO}_2 > 10$ mmHg), transplante pulmonar ou morte, conforme apresentado anteriormente na análise clínica deste relatório.

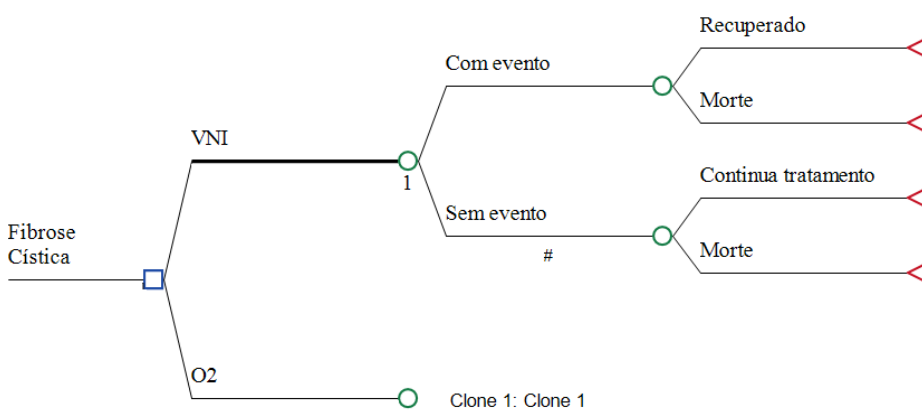
A mortalidade não foi utilizada como desfecho nesta AE, uma vez que nenhum dos estudos incluídos na análise clínica avaliou o desfecho. Eventos adversos também não foram incluídos na análise, uma vez que não houve diferença significativa entre grupos para a ocorrência de eventos adversos na análise clínica.

Adicionalmente, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida¹¹.

4.4 Modelo escolhido

Foi utilizada a árvore de decisão para a realização do modelo. Trata-se de um modelo que fornece uma estrutura lógica para uma decisão e possíveis eventos à medida que desdobrar-se ao longo do tempo^{1,2}. A Figura 4 demonstra a estrutura da árvore de decisão, considerando a possibilidade de ocorrência de evento e morte.

Figura 4. Árvore de decisão.



4.5 Horizonte temporal

Foi considerado o período de um ano. O motivo dessa escolha foi que um estudo retrospectivo estimou que o tempo de uso da VNI é de, pelo menos, um ano para o tratamento de crianças em estágios avançados da doença respiratória¹². Além disso, apesar de ser uma condição crônica, não foram encontrados na literatura estudos com *follow-up* mais longo para esta população. Extrapolar os resultados do estudo utilizado resultaria em grandes incertezas ao modelo.

4.6 Taxa de desconto

Não se aplica, considerando o horizonte temporal de um ano¹³.

4.7 Efeitos

Serão utilizadas como efeitos a ocorrência de evento de sobrevida livre de progressão, as quais foram obtidas por meio do resultado da análise clínica do presente relatório¹⁴. A estimativa da mortalidade geral foi oriunda do relatório anual de pacientes com FC de 2018¹⁵ e a mortalidade hospitalar foi calculada considerando os dados do Departamento de informática do Sistema Único de Saúde (SUS) utilizando o software *Tabwin*, considerando como motivo de internação o tratamento da FC com manifestações pulmonares (Quadro 12).

Quadro 12. Variáveis de transição.

Variável	Taxa mensal			Distribuição	Referência
	Média	Mínimo	Máximo		
Probabilidade ocorrência evento (O ₂)	0,60	NA	NA	NA	ECR incluído na análise clínica do presente relatório ¹⁴
RR para ocorrência de evento (VNI)	0,3571	0,0859	1,4849	Uniforme	ECR incluído na análise clínica do presente relatório ¹³
Mortalidade geral	0,0028	NA	NA	NA	Grupo Brasileiro de Fibrose Cística, 2018 ¹⁵
Mortalidade hospitalar	0,0055	NA	NA	NA	DataSUS/Tabwin referência 2019-2020 ¹⁶

Legenda: NA: não se aplica; DataSUS: Departamento de informática do SUS

Devido à ausência dos valores individuais de qualidade de vida por período dos medicamentos, o valor da *utility* foi baseado em um estudo que avaliou custo-efetividade do uso de antibiótico em pacientes com FC¹⁷. O referido estudo demonstrou que pacientes com FC grave possuem *utility* de 0,64 (IC95%: 0,57 – 0,70) e a ocorrência de exacerbação reduz o *utility* em 0,17 (IC95%: 0,15 – 0,19). Desta forma, foram adotados o *utility* de 0,64 para a população de interesse e a ocorrência de evento reduz em 0,17 o *utility*, o qual foi variado considerando a distribuição lognormal.

4.8 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS em abrangência nacional.

4.9 Limiar de disposição a pagar

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

4.10 Custos

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores demonstrados neste relatório estão em real. O custo direto relacionado ao procedimento, acompanhamento e ocorrência de eventos considerando valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP), os quais estão disponíveis no Quadro 13 conforme item, frequência e custo unitário.

Quadro 13. Custo do tratamento.

Item	Frequência	Custo unitário	Código SIGTAP
Instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar	Dia/tratamento	27,50	03.01.05.006-6
Acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente submetido à ventilação mecânica não invasiva - paciente/mês	Mensal	55,00	03.01.05.001-5
Oxigenoterapia por dia	Dia/tratamento	0,00	03.01.10.014-4
Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas (limite de 20 sessões por mês)	Sessão	4,67	03.02.04.002-1
Consulta médica em atenção especializada	Consulta	10,00	03.01.01.007-2
Tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares	Por evento	432,68	03.03.14.002-0

O custo do tratamento mensal da VNI considerou a realização do procedimento e o acompanhamento mensal; por sua vez, a oxigenoterapia considerou apenas a realização do procedimento. O custo do acompanhamento e ocorrência de evento foi o mesmo para ambos os grupos de intervenção Quadro 14.

Quadro 14. Custos do acompanhamento.

Variável	Frequência	Custo (R\$)	Código SIGTAP
Ventilação mecânica não invasiva			
Instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar	Mensal	825,00	03.01.05.006-6
Acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente submetido à ventilação mecânica não invasiva - paciente/mês	Mensal	55,00	03.01.05.001-5
Oxigenioterapia			
Oxigenoterapia por dia	Mensal	0,00	03.01.10.014-4
Acompanhamento			
Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas (limite de 20 sessões por mês)	Mensal	93,40	03.02.04.002-1
Consulta médica em atenção especializada	A cada 3 meses	10,00	03.01.01.007-2
Ocorrência de evento			
Tratamento da fibrose cística com manifestações pulmonares	Por evento	432,68	03.03.14.002-0

O custo médio foi calculado considerando a utilização de 12 meses dos tratamentos, por sua vez o custo mínimo considerou o uso de nove meses e o custo máximo de 15 meses. O Quadro 15 demonstra os valores médios, mínimos e máximos de cada item de custo, assim como a distribuição considerada para a análise de sensibilidade da terapia proposta para incorporação (VNI), o tratamento atualmente utilizado no SUS (oxigenioterapia), o acompanhamento adicional de ambas as terapias (acompanhamento) e o custo para ocorrência de evento adverso (evento).

Quadro 15. Custos do acompanhamento anual.

Variável	Custo			Distribuição
	Médio	Mínimo	Máximo	
Ventilação mecânica não invasiva	10.560,00	7.920	13.200	Uniforme
Oxigenioterapia	0,00	NA	NA	NA
Acompanhamento	1.160,80	870,60	1451,00	Uniforme
Ocorrência de evento	432,68	NA	NA	NA

4.11 Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade devem variar sistematicamente o valor de uma variável para avaliar seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os dados relacionados aos dados clínicos para avaliar o impacto em conjunto com os custos^{1,2}.

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos)^{1,2}. Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmado o vigor do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais^{1,2}. Nesse sentido, foram variados os dados de custo, considerando a realização de 9 a 15 meses de tratamento, risco relativo para redução de eventos e *utility*.

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado (DSA), o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele.² Nesta análise foram variados os parâmetros de *utility* com e sem evento, custo de VI e acompanhamento e RR para ocorrência de evento com VNI.

A análise de sensibilidade probabilística Método de Monte Carlo (PSA) foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 10.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas². Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

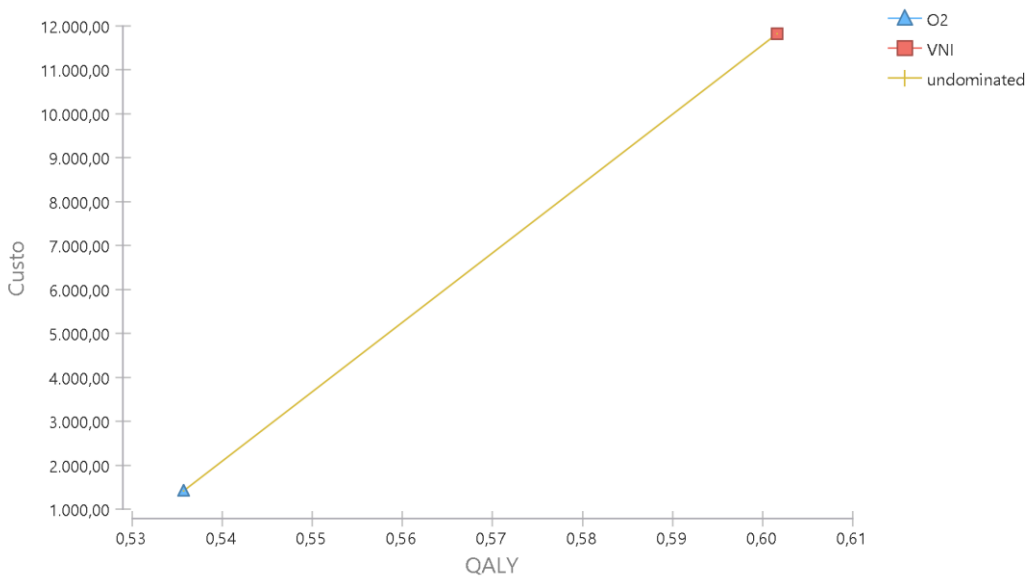
Para estas análises de sensibilidade foram utilizados os custos mínimo e máximo, bem como as distribuições apresentadas no Quadro 5.

5 RESULTADOS

A análise demonstrou que o VNI apresenta maior efetividade e maior custo. A

Figura 5 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade (anos de vida ajustado pela qualidade).

Figura 5. Análise de custo-efetividade–QALY.



O uso do VNI apresenta uma Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 157.753,96 por QALY ganho quando comparados ao uso de oxigenoterapia. O Quadro 16 demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, RCEI, razão custo-efetividade e o resultado dos tratamentos avaliados.

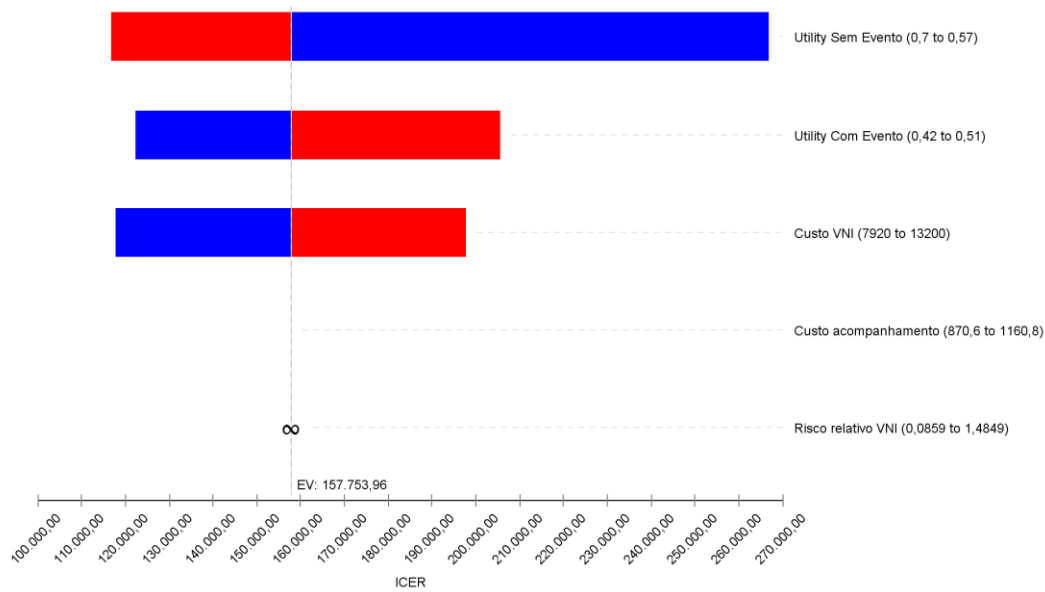
Quadro 16. Análise de custo-efetividade–anos de vida ganhos.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade
O2	R\$ 1.420,41		0,54			2.651,34
VNI	R\$ 11.813,51	R\$ 10.393,10	0,60	0,07	157.753,96	19.636,36

A análise do diagrama de tornado para ICER demonstrou que a *utility* dos pacientes sem a ocorrência de evento, *utility* dos pacientes com a ocorrência de evento e o custo do VNI são as variáveis que mais impactam no modelo (

Figura 6).

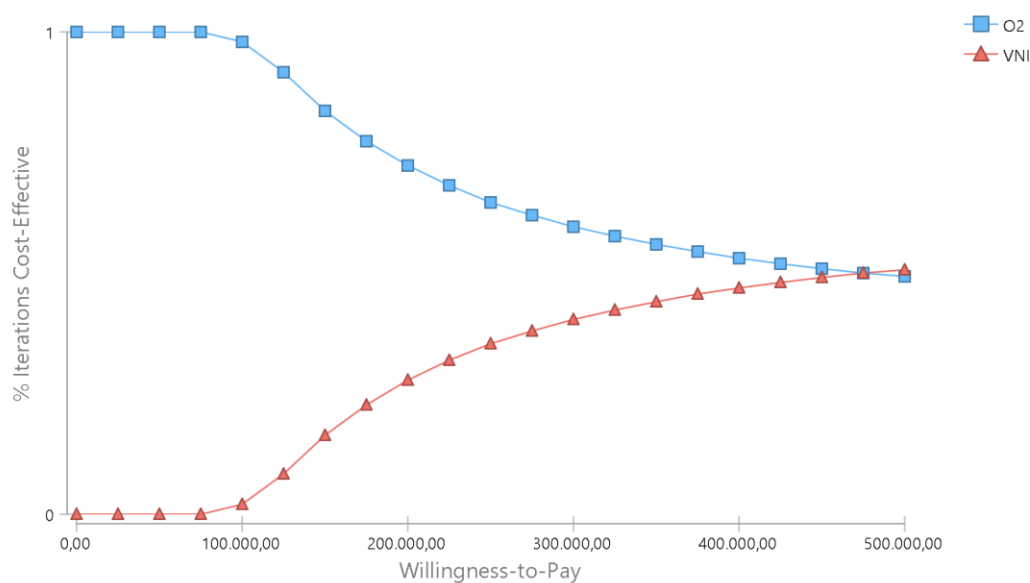
Figura 6. Diagrama de tornado para efetividade – anos de vida ganhos.



A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 10.000 alterações aleatórias das variáveis e demonstrou que a oxigenoterapia foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar até R\$ 450.000 (

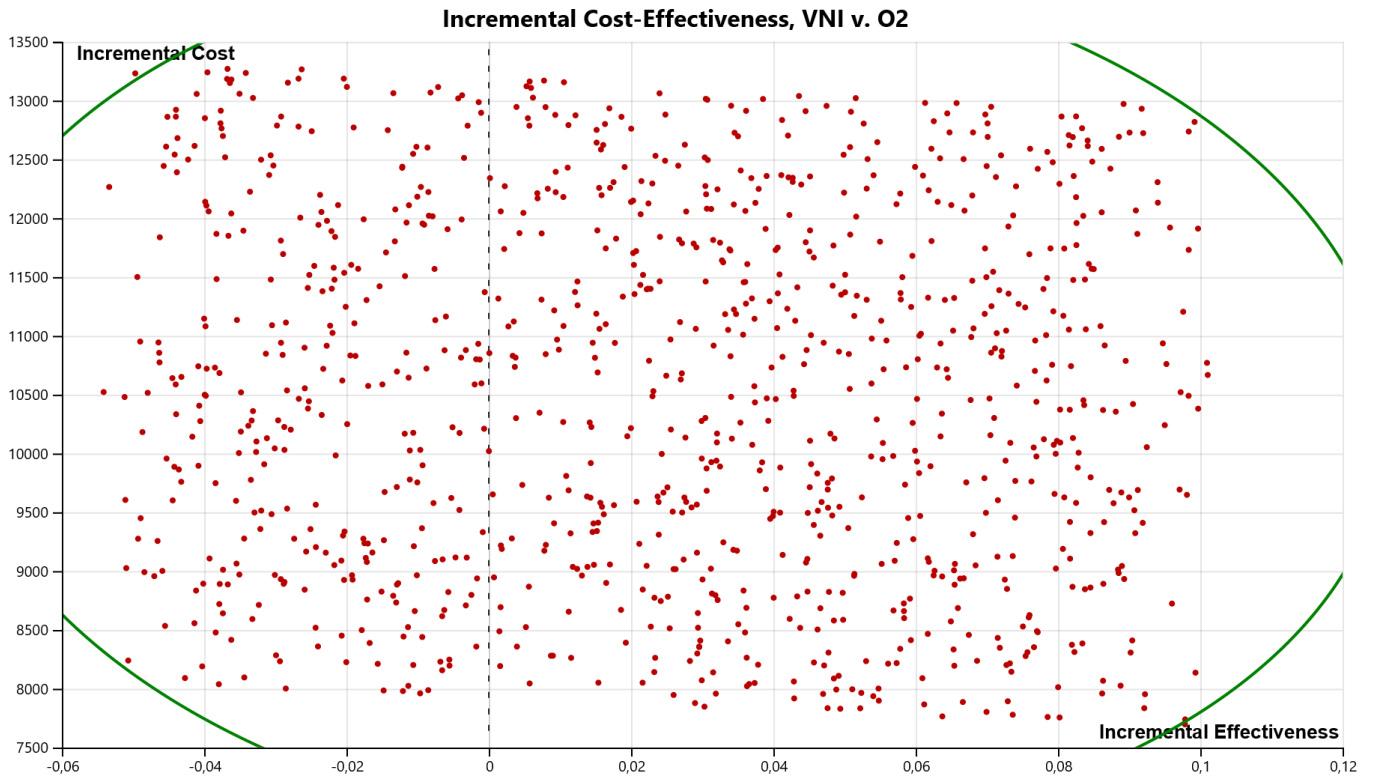
Figura 7).

Figura 7. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY.



A ICER da VNI comparado a oxigenoterapia podem ser observadas na Figura 8, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo de Monte Carlo.

Figura 8. ICER Scatterplot de custo-efetividade - QALY.



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ACE por si só apresenta limitações, pois inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso, mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade (ocorrência de evento) foram oriundas da RS (cuja confiança na evidência foi muito baixa para a maioria das comparações nos diferentes desfechos) e ajustadas para o presente modelo. Adicionalmente, esta medida de efetividade foi avaliada considerando diferentes desfechos (transplante, falha terapêutica e mortalidade). Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição da ocorrência de evento. O *utility* utilizado foi proveniente de outro estudo, o qual foi

calculado para a mesma população desta análise e pode apresentar alteração considerando que não foi realizada para a população do Brasil e nem para o contexto do SUS.

Considerando a perspectiva do SUS a incorporação da VNI permite a melhora da qualidade de vida dos pacientes com fibrose cística com um custo adicional. Cabe ressaltar que o tratamento atualmente disponível (oxigenioterapia) não apresenta custo para o SUS considerando os valores de referência do SIGTAP, desta forma qualquer nova proposta de incorporação irá apresentar um custo adicional de uso. Nesse sentido, os resultados devem ser interpretados com cautela considerando a totalidade do SUS e não cenários específicos de cada instituição participante deste sistema de saúde.

7 REFERÊNCIAS

1. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, et al. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.
2. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
3. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation: Oup Oxford; 2006.
4. Muennig P, Bounthavong M. Cost-effectiveness analysis in health: a practical approach: John Wiley & Sons; 2016.
5. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013;16(2):231-250.
6. Santos WMd, Secoli SR, Püschel VAdA. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2018;26.
7. Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:Ed000142.
8. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

9. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 2ª Edição ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
10. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(2):231-250.
11. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. 2010;96:5-21.
12. Fauroux B, Le Roux E, Ravilly S, et al. Long-term noninvasive ventilation in patients with cystic fibrosis. *Respiration*. 2008;76(2):168-174.
13. Brasil. Diretrizes metodológicas: diretrizes de avaliação econômica. 2 ed: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia; 2014.
14. Milross MA, Piper AJ, Dwyer TJ, et al. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. *Respirology*. 2019;24(12):1191-1197.
15. Grupo Brasileiro de Fibrose Cística. Relatório Anual de 2018. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf. 2018.
16. Ministério da Saúde. Tabwin. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805>.
17. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, et al. The cost effectiveness of dry powder antibiotics for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(2):159-172.

ANEXO 3 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário Incremental

Ampliação de uso da ventilação não invasiva no tratamento das manifestações pulmonares crônicas e graves de pacientes com Fibrose Cística

Brasília – DF

Novembro de 2021

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à Análise de Impacto Orçamentário (AIO) ventilação não invasiva com pressão positiva em dois níveis na via aérea (VNI – *Bilevel Positive Airway Pressure* [BiPAP]) no tratamento das manifestações pulmonares da Fibrose Cística (FC) com insuficiência respiratória avançada, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AIO foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências orçamentárias da VNI (BiPAP) no tratamento das manifestações pulmonares da FC com insuficiência respiratória avançada. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AIO.

3 Introdução

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação da ventilação não invasiva (VNI) para pacientes com Fibrose Cística (FC) e insuficiência respiratória avançada no Sistema Único de Saúde (SUS). A perspectiva adotada foi a do SUS em abrangência nacional, para tratamento dos pacientes elegíveis a partir de 2022, no período de cinco anos seguintes à disponibilização do procedimento. Devido à VNI ser considerada uma terapia adjuvante no tratamento da FC avançada, foi calculado o impacto orçamentário incremental para o presente relatório. O modelo foi construído no software Excel® (*Microsoft Corp., Redmond, WA*).

4 MÉTODOS

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde¹.

4.1 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS em abrangência nacional, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde².

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal no período dos cinco anos seguintes, a partir de 2022 a 2026.

4.3 Custos do tratamento

Para fins de definição do custo dos procedimentos foi consultada a Tabela Unificada do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), uma vez que o procedimento de instalação/manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar e a assistência profissional para o acompanhamento dos pacientes já são contemplados no SUS para outras condições clínicas.

O tratamento padrão ofertado pelo SUS atualmente para pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada consiste em técnicas de fisioterapia respiratória, acompanhamento médico e oxigenoterapia. A solicitação de inclusão da VNI nessa população precisa ser de forma adicional, ou seja, todas estas outras medidas de tratamento padrão continuariam sendo utilizadas pelo paciente. Assim, como a intenção é apresentar o impacto orçamentário incremental, foram estimados somente os custos da VNI, que já corresponderiam a esse valor. Os custos mensais dos procedimentos e seus respectivos custos anuais de tratamento são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Custo dos procedimentos.

Número do procedimento no SIGTAP	Nome do procedimento no SIGTAP	Custo mensal	Custo anual
03.01.05.006-6	Custo da instalação / manutenção do ventilador	R\$ 528,00	R\$ 9.900,00
03.01.05.001-5	Custo do acompanhamento e avaliação domiciliar	R\$ 55,00	R\$ 660,00

Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

4.4 Market share

Devido à VNI ser considerada uma terapia adjuvante no tratamento da FC avançada, foi calculado o impacto orçamentário incremental para a presente AIO. A partir do caso base foram estimados dois cenários um conservador e um arrojado em relação ao número à população elegível com indicação a VNI e o tempo de uso da intervenção na população.

Um estudo retrospectivo mostrou que o tempo estimado de uso da VNI é de, pelo menos, um ano de tratamento com o intuito de estabilizar a função pulmonar em crianças em estágios avançados da doença respiratória³. Porém, não foram encontrados na literatura estudos com *follow-up* mais longo para população considerada nesta AIO. Portanto, para a presente AIO foi estimado um tempo médio de uso da VNI de 12 meses, com uma variabilidade arbitrária de 25%, ou seja, variando de 9 a 15 meses, nos cenários alternativos.

A estimativa dos cenários conservador e arrojado da população também foi arbitrária e variando em 25% para mais e para menos da população base estimada de pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada.

4.5 População

Para estimar a população elegível a esta AIO, foram consultados os dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). O último relatório publicado pelo REBRAFC foi em 2018 e constavam 5.128 pacientes com registro e/ou seguimento durante o ano de 2017⁴. Há dois aspectos que precisam ser considerados nesse levantamento, o primeiro é que possivelmente, houve um aumento no número de pacientes registrados no REBRAFC anualmente desde a criação do relatório, em função do aumento da triagem. O segundo aspecto é que se estima um sub-registro de casos e, portanto, de forma arbitrária, foi considerada que a população atual de pacientes com FC seja de aproximadamente 7.000 pacientes.

Com base nesses dados e considerando o potencial sub-registro foi estimado que um percentual de 10% dos pacientes com FC teriam indicação de uso de VNI por apresentarem insuficiência respiratória avançada no cenário base. Ressalta-se que essa é uma premissa adotada pelo grupo elaborador. Para estimar a variação no número de pacientes no período de cinco anos, foi considerada a taxa de crescimento populacional no Brasil no período, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 0,77% ao ano⁵. A população estimada por ano no caso base e nos cenários conservadores e arrojado estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. População anual estimada com variação do crescimento populacional no cenário base, conservador e arrojado.

Ano	População Base estimada	População Conservadora estimada	População Arrojada estimada
2022	700 pacientes	525 pacientes	875 pacientes
2023	705 pacientes	529 pacientes	882 pacientes
2024	711 pacientes	533 pacientes	888 pacientes
2025	716 pacientes	537 pacientes	895 pacientes
2026	722 pacientes	541 pacientes	902 pacientes

Os parâmetros gerais utilizados para a AIO foram os custos do procedimento e do acompanhamento/avaliação domiciliar pelo profissional de saúde, o tempo médio de uso da intervenção e o tamanho da população alvo. Estes parâmetros estão apresentados no .

Quadro 17.

Quadro 17. Variáveis da análise de impacto orçamentário.

VARIÁVEL	Caso base	Cenário conservador	Cenário arrojado
Custo da instalação / manutenção do ventilador	R\$ 27,50 por dia	--	--
Custo do acompanhamento e avaliação domiciliar	R\$ 55,00 por mês	--	--
Tempo da intervenção	12 meses	9 meses	15 meses
População inicial para tratamento	700 pacientes	525 pacientes	875 pacientes

5 RESULTADOS

O resultado principal da análise de impacto orçamentário pode ser visto na Tabela 10. Foram consideradas as variáveis fixas do cenário base, com variação apenas do crescimento populacional (0,77%) a cada ano e foi observado um custo anual próximo a R\$ 7 milhões, com custo cumulativo em cinco anos próximo a R\$ 37,5 milhões.

Tabela 10. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada–CASO BASE.

Ano	Custo
2022	R\$ 7.392.000,00
2023	R\$ 7.444.800,00
2024	R\$ 7.508.160,00
2025	R\$ 7.560.960,00
2026	R\$ 7.624.320,00
TOTAL	R\$ 37.530.240,00

O Quadro 18 e Quadro 19 relatam o resultado da análise de sensibilidade pormenorizada, variando apenas um elemento da análise. No Quadro 18 varia apenas o tempo de uso da VNI entre nove e 15 meses e mantendo os outros parâmetros com os valores do caso base. No Quadro 19 varia apenas o número de pacientes entre 525 e 875 em uso da VNI e mantendo os outros parâmetros com os valores do caso base. Tanto o tempo de uso da VNI quanto a população beneficiada impactam similarmente na variação de custo total, chegando, no cenário arrojado, próximo a R\$ 47 milhões no período de cinco anos, em ambas as situações.

Quadro 18. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada - TEMPO DA INTERVENÇÃO.

Ano	Caso base (12 MESES)	Análise de sensibilidade - cenários	
		Conservador (9 MESES)	Arrojado (15 MESES)
2022	R\$ 7.392.000,00	R\$ 5.544.000,00	R\$ 9.240.000,00
2023	R\$ 7.444.800,00	R\$ 5.583.600,00	R\$ 9.306.000,00
2024	R\$ 7.508.160,00	R\$ 5.631.120,00	R\$ 9.385.200,00
2025	R\$ 7.560.960,00	R\$ 5.670.720,00	R\$ 9.451.200,00
2026	R\$ 7.624.320,00	R\$ 5.718.240,00	R\$ 9.530.400,00
TOTAL	R\$ 37.530.240,00	R\$ 28.147.680,00	R\$ 46.912.800,00

Quadro 19. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada - POPULAÇÃO INICIAL.

Ano	Caso base (700 PACIENTES)	Análise de sensibilidade - cenários	
		Conservador (525 PACIENTES)	Arrojado (875 PACIENTES)
2022	R\$ 7.392.000,00	R\$ 5.544.000,00	R\$ 9.240.000,00
2023	R\$ 7.444.800,00	R\$ 5.586.240,00	R\$ 9.313.920,00
2024	R\$ 7.508.160,00	R\$ 5.628.480,00	R\$ 9.377.280,00
2025	R\$ 7.560.960,00	R\$ 5.670.720,00	R\$ 9.451.200,00
2026	R\$ 7.624.320,00	R\$ 5.712.960,00	R\$ 9.525.120,00
TOTAL	R\$ 37.530.240,00	R\$ 28.142.400,00	R\$ 46.907.520,00

As análises nos cenários alternativos mais otimistas (valores extremos de todas as variáveis conservadoras) e mais pessimistas (valores extremos de todas as variáveis arrojadas) evidenciam um custo cumulativo próximo a R\$ 21 milhões no cenário conservador e um custo cumulativo de mais R\$ 58 milhões no cenário mais arrojado, no período de cinco anos (Quadro 20).

Quadro 20. Análise do impacto orçamentário da incorporação de ventilação não invasiva domiciliar para pacientes com fibrose cística e insuficiência respiratória avançada - CENÁRIOS ALTERNATIVOS CONSERVADOR E ARROJADO.

Ano	Caso base	Análise de sensibilidade - cenários	
		Conservador (525 PACIENTES e 9 MESES de VNI)	Arrojado (875 PACIENTES e 15 MESES de VNI)
2022	R\$ 7.392.000,00	R\$ 4.158.000,00	R\$ 11.550.000,00
2023	R\$ 7.444.800,00	R\$ 4.189.680,00	R\$ 11.642.400,00

2024	R\$ 7.508.160,00	R\$ 4.221.360,00	R\$ 11.721.600,00
2025	R\$ 7.560.960,00	R\$ 4.253.040,00	R\$ 11.814.000,00
2026	R\$ 7.624.320,00	R\$ 4.284.720,00	R\$ 11.906.400,00
TOTAL	R\$ 37.530.240,00	R\$ 21.106.800,00	R\$ 58.634.400,00

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta análise de impacto orçamentário apresentou algumas limitações. A seleção da população inicial para indicação do tratamento (n=7.000) foi selecionada de forma arbitrária. Isso porque, a seleção da amostra levou em consideração 5.128 pacientes registrados no REBRAFC somados a potenciais subnotificações de pacientes com FC, porém esses dados são incertos. Ademais, os dados de prevalência, incidência e mortalidade de pacientes com FC e doença respiratória avançada no Brasil são escassos o que gerou mais incertezas nas análises.

Outro ponto a se destacar está relacionado aos parâmetros utilizados para as análises de sensibilidade para calcular cenários alternativos conservadores ou arrojados. Nestes casos, os parâmetros utilizados nos cenários alternativos foram selecionados de forma arbitrária variando em 25% a mais ou a menos do cenário base.

Diante da literatura avaliada, não há um consenso sobre o tempo de uso da VNI em pacientes com FC e doença respiratória avançada. O tempo de uso de 12 meses utilizado foi definido a partir de um estudo retrospectivo que mostrou que pelo menos um ano de VNI parece estabilizar a função pulmonar em crianças em estágios muito avançados da doença³. Há necessidade de cautela de extrapolar esses achados para a população adulta. Outro estudo retrospectivo, com dados brasileiros e mais recente, aponta que a sobrevida mediana de indivíduos adultos com FC com VEF 1 <30% (um dos critérios para considerar FC avançada) foi de 37 meses⁶. Ou seja, uma sobrevida mediana de 37 meses pode ocasionar em maior tempo de uso de VNI nesses pacientes, fazendo com que o impacto estivesse subestimado.

Esta análise considerou apenas os custos incrementais com a implementação da VNI, não sendo abordados os custos adicionais com tratamentos já disponibilizados no SUS ou o custo associado ao tratamento dos eventos adversos da VNI prolongada.

Por fim, devido à ausência destes dados na literatura entendemos que esta foi a melhor opção para estimar uma previsão das consequências financeiras incrementais relacionadas a ampliação de uso de VNI para pacientes com FC e doença respiratória avançada, ou indicação para transplante no SUS.

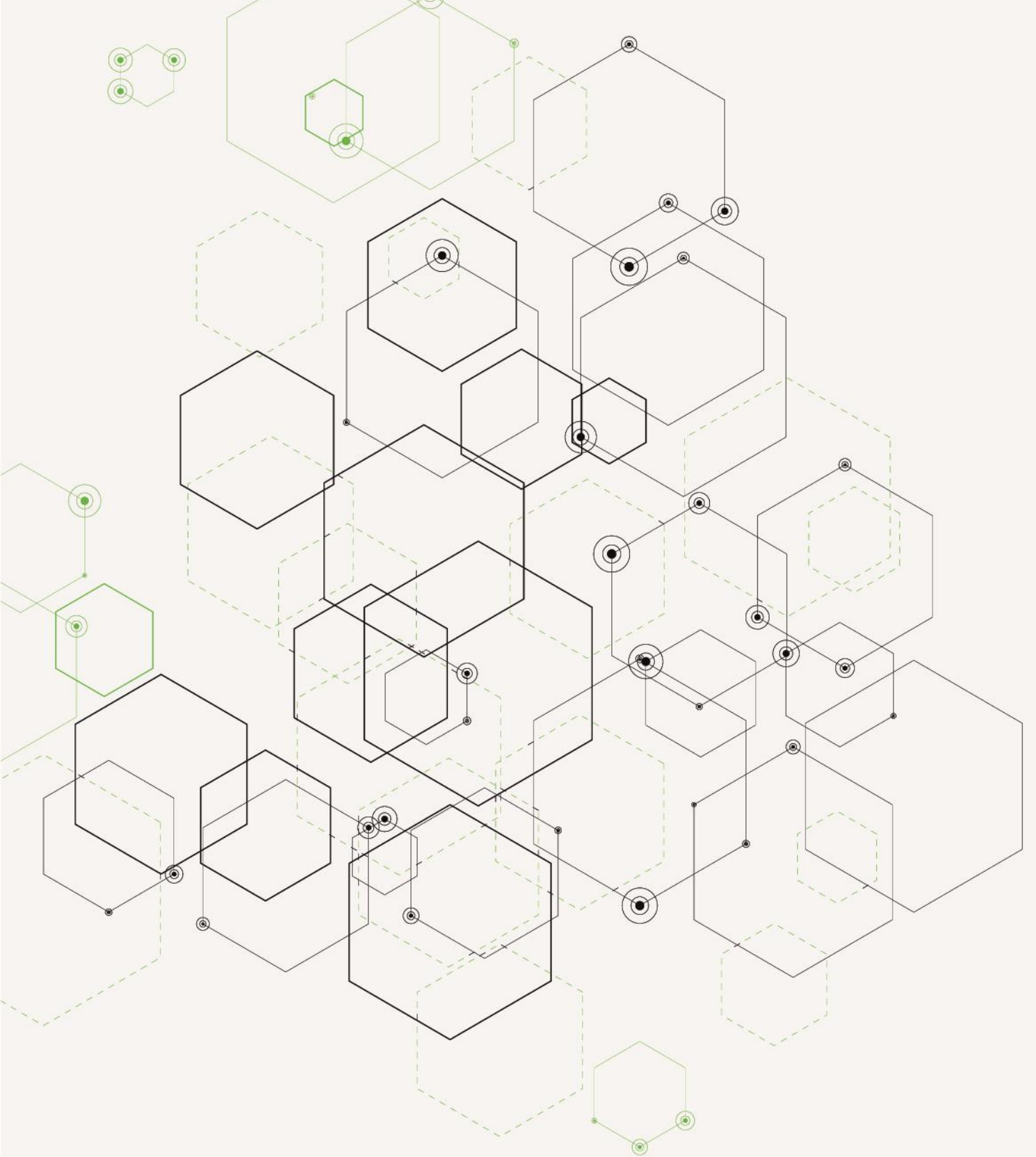
O tratamento da FC e doença respiratória avançada ou indicação para transplante pulmonar apresenta um impacto relevante para os sistemas de saúde e pacientes, devido aos custos da aquisição e manutenção da tecnologia avaliada no SUS, principalmente em relação ao tempo prolongado de uso da VNI nesses pacientes.

Nesta AIO a estimativa é que a ampliação do uso da VNI para a população de pacientes com FC e insuficiência respiratória avançada, refratária ao tratamento padrão, irá gerar um incremento nos gastos com relação ao tratamento

atual, já disponibilizado no SUS, de aproximadamente R\$ 7 milhões anual, com custo cumulativo em cinco anos próximo à R\$ 37,5 milhões. Apesar das limitações deste estudo, entendemos que este é o cenário mais fidedigno às reais consequências da incorporação da VNI para esta população de pacientes.

7 REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>.
2. Barlow T, Griffin D, Barlow D, et al. Patients' decision making in total knee arthroplasty: a systematic review of qualitative research. *Bone & joint research*. 2015;4(10):163-169.
3. Fauroux B, Le Roux E, Ravilly S, et al. Long-term noninvasive ventilation in patients with cystic fibrosis. *Respiration*. 2008;76(2):168-174.
4. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC). Fibrose Cística. <http://portalgbefc.org.br/site/pagina.php?idpai=163&id=1952017>.
5. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população brasileira. 2020.
6. Silva GF, N JS, Roth Dalcin PT. Clinical characteristics and outcomes in adult cystic fibrosis patients with severe lung disease in Porto Alegre, southern Brazil. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):194.



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**