



Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação

Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Implante de Válvula Endobrômica
para Tratamento de Pacientes com
Enfisema Pulmonar Grave**

Sandra Barbosa Moreira Nagata
Outubro / 2019

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	2
2. TECNOLOGIA.....	5
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	9
4. RESULTADOS.....	10
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	32
6. RECOMENDAÇÃO.....	33
7. REFERÊNCIAS.....	34
8. REFERÊNCIAS COMPLEMENTARES.....	37

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias aéreas ou alveolares, geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos, o que resulta em grande aumento do trabalho ventilatório. Por definição estabelecida pelo *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (1), trata-se de doenças caracterizadas por limitação crônica ao fluxo aéreo parcialmente reversível aos broncodilatadores, geralmente progressivas e associadas à resposta inflamatória dos pulmões aos estímulos. (1) (24)

O mais importante fator que leva ao desenvolvimento da DPOC é o tabagismo. O tabagismo causa destruição do tecido pulmonar (enfisema) e obstrução das pequenas vias aéreas com inflamação e muco (bronquite crônica), levando aos sintomas cardinais da DPOC, ou seja, falta de ar e tosse. A poluição interna e externa, as exposições e inalações ocupacionais, as síndromes genéticas, como a deficiência de alfa-1 antitripsina, a pneumonia infantil e a exposição à fumaça do cigarro e outras doenças que envolvem as vias aéreas, como asma crônica e tuberculose, também são fatores que contribuem para o desenvolvimento da DPOC (3).

A prevalência, a morbidade e a mortalidade da DPOC variam entre países e entre diferentes grupos dentro dos países. A DPOC é o resultado de exposições cumulativas ao longo de décadas. Frequentemente, a prevalência de DPOC está diretamente relacionada à prevalência do tabagismo, embora em muitos países a poluição do ar em ambientes fechados, ocupacionais e de interiores, estes últimos resultantes da queima de madeira e outros combustíveis de biomassa, sejam importantes fatores de risco para DPOC. Prevê-se que a prevalência e a carga da DPOC aumentem nas próximas décadas devido à exposição continuada aos fatores de risco e ao envelhecimento da população mundial. (1)

A DPOC possui prevalência calculada de 7 a 10% da população mundial e compromete a qualidade de vida dos pacientes de forma acentuada.

A DPOC é uma condição progressiva que compreende uma constelação de distúrbios decorrentes da bronquite crônica, da obstrução ao fluxo aéreo e do enfisema. A carga global da DPOC é estimada em mais de 6% da população⁽¹⁾. O padrão de atendimento é baseado em uma combinação de cessação do tabagismo, imunização, tratamentos farmacológicos e reabilitação pulmonar. No entanto, os estágios mais avançados da DPOC são difíceis de gerenciar. Nessa situação, nossos padrões atuais de cuidado não controlam adequadamente os sintomas do paciente nem impedem o declínio progressivo. Para o fenótipo do enfisema, a cirurgia de redução do volume pulmonar mostrou um efeito benéfico em pacientes selecionados, mas é contrabalançada pela morbidade experimentada por alguns pacientes. Tecnologias de redução de volume broncoscópica foram desenvolvidas para melhorar a situação clínica dos pacientes com enfisema ⁽⁴⁾.

No Brasil, o estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC, realizado pela ALAT (Associação Latino-Americana de Tórax) ⁽⁵⁾, na cidade de São Paulo, mostrou que a prevalência da DPOC varia de 6 a 15,8% na população com idade igual ou superior a 40 anos, equivalente a 2.800.000 a 6.900.000 indivíduos com DPOC. A prevalência menor é encontrada quando se utiliza a relação VEF1(volume respiratório forçado no 1º minuto) /CVF inferior a 0,70 e o VEF1 inferior a 80% do previsto como critérios.

1.2 - Tratamento recomendado

O tratamento terapêutico para portadores de DPOC consiste em avaliar a gravidade da doença, levando em conta o estado de implicação da função pulmonar de acordo com o estágio da gravidade da DPOC (Quadro 1); reduzir a geração de secreções e tosse; extinguir infecções das vias aéreas; cessação do tabagismo; reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória; tratamento medicamentoso; e tratamento cirúrgico ⁽¹⁾.

Quadro 1: Classificação da gravidade da DPOC

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS	OBSERVAÇÕES
Estágio I Leve	Leve limitação ao fluxo aéreo (VEF1/CVF inferior a 70%, com VEF1 igual ou superior a 80% do previsto) e sintomas compatíveis, principalmente produção crônica de expectoração e tosse.	O indivíduo pode não ter percepção de que sua função pulmonar está anormal. Não deve ser perdida a oportunidade para o diagnóstico precoce, devendo todo tabagista ser questionado sobre sintomas e orientado a parar de fumar. Na presença de sintomas, solicitar espirometria.
Estágio II Moderada	Limitação média ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 80% do previsto e igual ou superior a 50%).	Ocorre maior percepção dos sintomas em relação ao estágio I.
Estágio III Grave	Grave limitação ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 50% do previsto e igual ou superior a 30%) ou hipoxemia (PaO2 inferior a 60 mmHg, com PaCO2 igual ou inferior a 45mmHg) ou dispneia grau 2 ou 3 na fase estável (mesmo com VEF1 superior a 30% do previsto), na presença de VEF1 reduzido.	A qualidade de vida está bastante afetada e as exacerbações são mais frequentes e graves. Hipoxemia ou dispneia na ausência de distúrbio obstrutivo à espirometria apontam para diagnósticos alternativos.
Estágio IV Muito grave	VEF1 inferior a 30% do previsto ou hipercapnia, ou sinais clínicos de <i>cor pulmonale</i> (insuficiência cardíaca direita).	Sintomas contínuos, geralmente com incapacidade para tarefas da vida diária, acarretando dependência e dispneia grau 4.

Observações: Valores espirométricos referem-se a teste pós-BD. Em todos os estágios, considerar outros diagnósticos, caso haja acentuada desproporção entre distúrbio ventilatório (VEF1 % do previsto) e dispneia ou hipoxemia.

Fonte: extraído do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do MS (6)

A primeira escolha para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são os broncodilatadores inalatórios, que traz alívio sintomático. (6). As modalidades de tratamento para DPOC consistem em terapia com broncodilatadores, corticoides inalatórios, antibióticos, Oxigenoterapia, ventilação mecânica e intervenção cirúrgica (1). No quadro 2 encontram-se as orientações de tratamento por estágio da DPOC.

Quadro 2 – Orientações terapêuticas por estágio da DPOC

Orientações terapêuticas de acordo com os estágios da DPOC	
Estádios	Medicamentos
I	β 2-agonista de curta duração e/ou ipratrópio, quando necessário
II	Reabilitação pulmonar
	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas eventuais: β2- agonista de curta duração e/ou ipratrópio, quando necessário
	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas persistentes: β2-agonista de longa duração e/ou tiotrópio
III	Reabilitação Pulmonar
	<ul style="list-style-type: none"> β2-agonista de longa duração e tiotrópio
	<ul style="list-style-type: none"> Acrescentar xantina de longa duração, se persistirem sintomas
	<ul style="list-style-type: none"> Corticoide inalatório se exacerbações frequentes (> 2 exacerbações ao ano)
IV	Reabilitação Pulmonar
	<ul style="list-style-type: none"> β2-agonista de longa duração e tiotrópio
	<ul style="list-style-type: none"> Acrescentar xantina de longa duração, se persistirem sintomas
	<ul style="list-style-type: none"> Corticoide inalatório se exacerbações frequentes (> 2 exacerbações ao ano)
	<ul style="list-style-type: none"> Oxigenoterapia
	<ul style="list-style-type: none"> Estudar indicações cirúrgicas para o tratamento do enfisema (cirurgia redutora de volume pulmonar, bulectomia ou transplante pulmonar)

Fonte: Jornal Brasileiro de Pneumologia (7)

2. TECNOLOGIA

A válvula endobrônquica é um implante projetado para ocluir o fluxo de ar no lobo-alvo e, assim, reduzir o volume pulmonar. O dispositivo consiste de uma válvula de bico de pato unidirecional de silicone presa a um retentor auto-expansível de níquel-titânio (Nitinol) que é coberto com uma membrana de silicone. É implantado no brônquio alvo

durante um procedimento de broncoscopia usando o cateter de entrega endobrônquica (EDC) que é guiado para o brônquio alvo, inserindo-o através do canal de trabalho de um broncoscópico adulto. (8)

A oclusão lobar bem-sucedida pode exigir a colocação de múltiplas válvulas nos brônquios do lobo-alvo. As válvulas permitem que o ar saia do lobo tratado durante a exalação, mas não permite o reabastecimento dessa região durante a inspiração para reduzir a hiperinsuflação devido ao enfisema. O ar aprisionado no lobo doente escapa através das válvulas até que o volume pulmonar do lobo tratado seja reduzido. A válvula é projetada para ser um implante permanente, mas pode ser removida, se necessário.

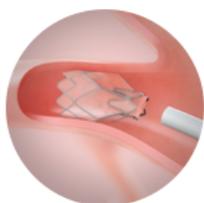
No Brasil a válvula endobrônquica pulmonar (EBV) é comercializada exclusivamente pela Ciclomed do Brasil Ltda, com nome comercial de Zephyr®, é indicada para o tratamento broncoscópico de pacientes adultos com hiperinsuflação associada a enfisema grave em regiões do pulmão que têm pouca ou nenhuma ventilação colateral. Estas válvulas medem entre 4 e 5,5 milímetros de diâmetro, são de uma liga metálica e silicone.

O procedimento de instalação das válvulas é realizado por meio de uma broncoscopia sob sedação. Durante o exame de broncoscopia as válvulas são colocadas no local indicado, as EBV se fixam por pressão aos brônquios. Depois de colocadas, estas válvulas têm como função dificultar a entrada ao mesmo tempo em que facilitam a saída do ar das áreas mais afetadas pelo enfisema. (9)

O tratamento da válvula é indicado para o lobo pulmonar destruído mais enfisematoso, que precisará ser completamente ocluído pelas válvulas. O objetivo é criar uma atelectasia da região do pulmão similar àquela alcançada pela LVRS (*Lung Volume Reduction Surgery* - Cirurgia de Redução do Volume Pulmonar), embora com válvulas. As válvulas permitem que o ar seja expelido durante a expiração, mas não para entrar no lóbulo durante a inspiração, facilitando assim a criação de uma atelectasia lobar completa. (9)

O procedimento de instalação da válvula é exemplificado na figura 1 .

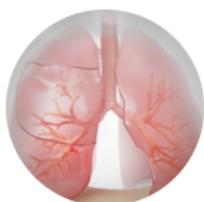
Figura 1 – Procedimento de instalação da EBV



Utilizando um broncoscópio padrão, as válvulas Zephyr são administradas nas vias aéreas visadas usando um cateter de entrega flexível



Uma vez implantada, a válvula unidirecional previne o fluxo de ar para a região doente, enquanto permite que o ar e os fluidos aprisionados escapem



Reduzir o volume da região doente pode permitir que regiões mais saudáveis se expandam e funcionem de forma mais eficiente

Fonte: <https://www.pulmonx.com/en/ous/professionals/products/zephyr-endobronchial-valve/>

A figura 2 apresenta os tamanhos disponíveis da EBV e cateteres.

Figura 2 – Especificações da EBV e cateteres

Válvula endobrônquica Zephyr

Número de item	Descrição	Faixa de diâmetro das vias aéreas
EBV-TS-4.0	Válvula Endobrônquica Zephyr 4.0	4,0 a 7,0 mm
EBV-TS-4.0-LP	Válvula Endobrônquica Zephyr 4.0-LP	4,0 a 7,0 mm
EBV-TS-5.5	Zephyr 5.5 Válvula Endobrônquica	5,5 a 8,5 mm

Cateter de entrega Zephyr

Número de item	Descrição
EDC-TS-4.0	Cateter de entrega endobrônquica Zephyr 4.0
EDC-TS-4.0-J	Cateter de entrega endobrônquica Zephyr 4.0-J
EDC-TS-5.5	Cateter de entrega endobrônquica Zephyr 5.5

Fonte: <https://www.pulmonx.com/en/ous/professionals/products/zephyr-endobronchial-valve/>

A válvula endobrônquica Zephyr (Zephyr Valve) foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2008 (Figura 3), e está incluída no Registro de Material de Uso Médico IMPORTADO. Não existem protocolos e diretrizes clínicas balizadas pelo Ministério da Saúde para orientação e monitorização deste tratamento.

Figura 3 – Registro da EBV na ANVISA

Detalhes do Produto			
Nome da Empresa	CICLO MED DO BRASIL LTDA		
CNPJ	04.737.413/0001-04	Autorização	8.01.590-1
Produto	SISTEMA DE VÁLVULA ENDOBRONQUIAL ZEPHYR		
Modelo Produto Médico			
EBV-TS-4.0, EDC-TS-4.0, EBV-TS-5.5, EDC-TS-5.5, EBV - TS - 4.0 - LP e EDC - TS - 4.0 - J.			
Nome Técnico	Válvulas Implantáveis		
Registro	80159010013		
Processo	25351.125290/2010-56		
Origem do Produto	<ul style="list-style-type: none"> FABRICANTE: PULMONX, INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA 		
Classificação de Risco	III - ALTO RISCO		
Vencimento do Registro	07/12/2025		

Fonte: ANVISA

2.1 - Custo do Tratamento

De acordo com o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 122 publicado em 2014, o preço da válvula e seus componentes seria de R\$ 27.900,00, cerca de 12.130 dólares na época. O valor atualizado para maio de 2020 utilizando a calculadora do IPCA (índice de Preços ao Consumidor Amplo) no site do Instituto Brasileiro de Geografia e estatística (IBGE - <https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>) seria de **R\$ 37.341,70**.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do implante broncoscópico de válvulas unidirecionais (Válvula Endobronquial – ZEPHYR™ EBV®) para o tratamento do enfisema pulmonar com o objetivo de incorporação ao Sistema Único de Saúde.

A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

3.1 Pergunta estruturada

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, conforme tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Pacientes com pouca ou nenhuma ventilação colateral (CV), enfisema pulmonar grave
Intervenção	Implante endobrônquico de válvulas unidirecionais (ZEPHYR EBV®);
Comparação	Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar (CRVP);
Desfechos	Melhoria nos testes de avaliação do VEF1 (Volume expiratório forçado cronometrado de primeiro segundo), no TC6 (Teste da Caminhada 6 minutos).
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos, coortes, custo efetividade

Pergunta de pesquisa: O implante endobrônquico de válvulas unidirecionais em pacientes com pouca ou nenhuma ventilação colateral (CV), enfisema pulmonar grave, é mais seguro e eficaz que a cirurgia redutora de volume pulmonar?

3.2 – Busca por evidências

Foram realizadas, no mês de maio de 2019, buscas nas bases de dados, Medline, Lilacs, portal Capes de periódicos e base de estudos controlados da Colaboração Cochrane. As pesquisas foram realizadas pela combinação de todos os termos MeSH (Medline) e palavras chaves dos títulos e textos dos ensaios clínicos mais relevantes

sobre o implante da válvula endobrônquica para o tratamento do enfisema pulmonar grave. Não houve restrição aplicada às buscas.

Foram utilizados os seguintes descritores na busca: válvula endobrônquica, enfisema pulmonar.

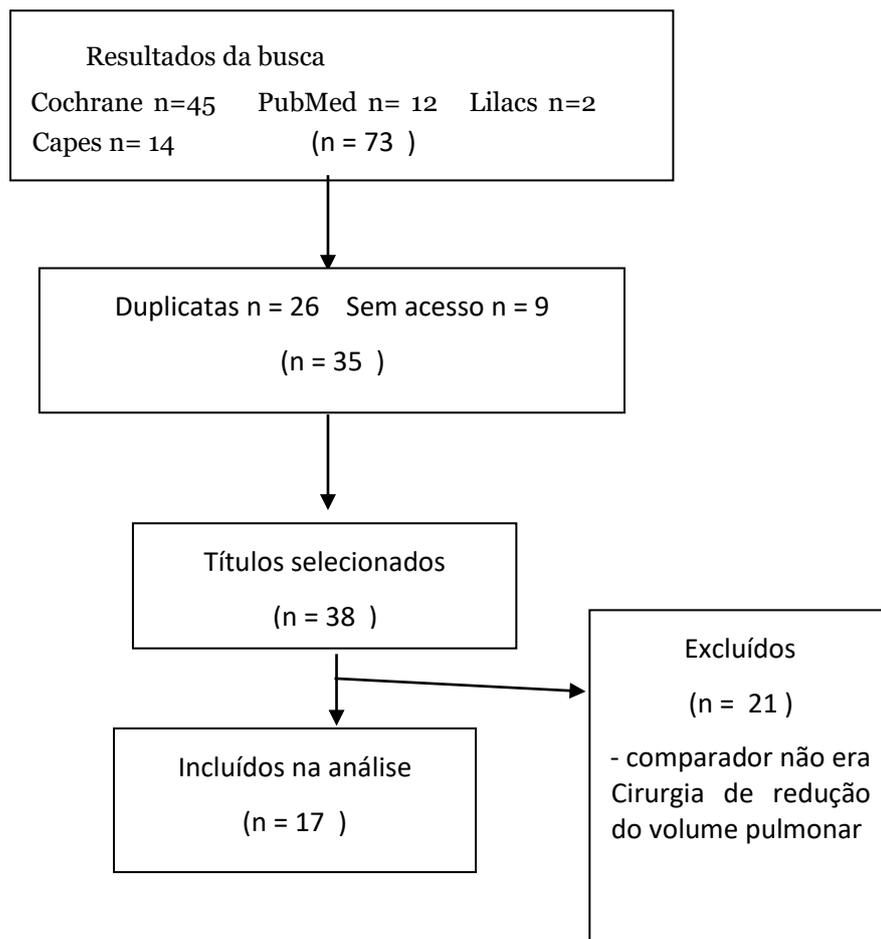
As estratégias de busca utilizadas foram as seguintes:

- Medline: (endobronchial[All Fields] AND ("pulmonary valve"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "valve"[All Fields]) OR "pulmonary valve"[All Fields] OR ("valve"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "valve, pulmonary"[All Fields]) AND ("pulmonary emphysema"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "emphysema"[All Fields]) OR "pulmonary emphysema"[All Fields] OR "emphysema"[All Fields] OR "emphysema"[MeSH Terms])) AND (Review[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])
- Lilacs: endobronchial valve, pulmonary emphysema AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")
- Portal Capes: (no título [contém] ("endobronchial valve") AND (no título [contém] ("pulmonary emphysema"))
- Cochrane: endobronchial valve, pulmonary emphysema in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

4. RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos encontra-se na figura 4.

Figura 4 – Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: adaptado do Prisma Flow diagram

4.1 Resultados da análise das evidências

A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE) (Criner, et.al., 2018) (10)

Comentários: Este é o primeiro ensaio controlado randomizado multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança da Válvula Endobrônquica Zephyr (EBV) em pacientes com pouca ou nenhuma ventilação colateral durante 12 meses. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança do Zephyr EBV em enfisema heterogêneo com pouca ou nenhuma ventilação colateral no lobo tratado. Um total de 190 indivíduos (128 EBV e 62 SoC – Standard of care - Tratamento padrão) foram randomizados. Aos 12 meses, 47,7% EBV e 16,8% SoC tinham um Δ FEV1 (forced expiratory volume in 1 second

variation) maior ou igual a 15% (P <0,001). O desfecho primário foi a porcentagem de indivíduos no grupo EBV em 1 ano após o procedimento que tiveram uma melhora no FEV1 maior ou igual a 15% em comparação com a porcentagem de indivíduos que alcançaram essa melhora no grupo SoC. A Δ EBV – SoC aos 12 meses foi estatisticamente e clinicamente significativo: para o FEV1, 0,106 L (P <0,001); Distância de 6 minutos a pé, 139,31 m (P = 0,002); e St. George's Respiratory Questionnaire, 27,05 pontos (P = 0,004). Significativo Δ EBV – SoC também foram observados em hiperinflação (volume residual, 2522 ml; P, 0,001), Escala de Dispneia do Medical Research Council modificada (20,8 pontos; P <0,001), e o BODE (índice de massa corporal, obstrução ao fluxo aéreo, dispneia e índice de capacidade de exercício) (21,2 pontos). Pneumotórax foi o evento adverso grave mais comum no período de tratamento (procedimento para 45 dias), em 34/128 (26,6%) dos indivíduos com EBV. Quatro mortes ocorreram no grupo EBV durante esta fase e uma nos grupos EBV e SoC entre 46 dias e 12 meses. Os resultados do estudo LIBERATE são muito promissores. Eles demonstram que os respondentes tiveram melhorias comparáveis ao estudo NETT (National Emphysema Treatment Trial) e apresentaram uma faixa 20% maior de função pulmonar e maior tolerância ao exercício em comparação com os respondentes do teste NETT. As melhorias observadas no estudo LIBERATE em comparação à cirurgia de redução de volume pulmonar incluem alterações no FEV1 de 17% no grupo EBV em comparação com 19% no grupo LVRS, 39,3 metros versus 44,7 metros para os escores 6MWD (6-minute walk distance) e SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) de -7,05 versus -13,9 pontos, respectivamente. Também houve melhora na morbidade: os pneumotórax que requerem tubos torácicos foram inferiores a 30% no grupo EBV versus superiores a 90% no grupo LVRS, insuficiência respiratória inferior a 30% no grupo EBV versus superior a 90% no grupo LVRS e pneumonia 4% versus 18%, respectivamente (10). Os autores também concluíram que o estudo pode ter impedido muitos participantes de se beneficiarem potencialmente de um procedimento de revisão devido ao desenho do estudo que restringia a broncoscopia repetida para revisão ou substituição valvar apenas para participantes com redução de menos de 50% do volume pulmonar total e oclusão lobar incompleta com base na avaliação da tomografia computadorizada (TC) de 45 dias. Este estudo multicêntrico prospectivo e randomizado controlado do Zephyr® EBV em pacientes com enfisema heterogêneo sem ventilação colateral demonstrou benefícios significativos e clinicamente significativos sobre o

padrão atual de terapia médica. Os benefícios foram observados em termos de função pulmonar, dispnéia, capacidade de exercício e qualidade de vida por pelo menos 12 meses após o procedimento.

As conclusões do estudo foram que o Zephyr EBV proporciona benefícios clinicamente significativos na função pulmonar, tolerância ao exercício, dispnéia e qualidade de vida por pelo menos 12 meses, com um perfil de segurança aceitável em pacientes com pouca ou nenhuma ventilação colateral no lobo-alvo.

Avaliação pelo GRADE: ensaio randomizado multicêntrico no qual estudou-se um grupo de 190 pacientes, com análise estatística, aos 12 meses após o tratamento. Houve 4 mortes no grupo tratado com EBV, além de 34 (26,6%) pacientes com pneumotórax. Ainda que os resultados estatísticos apresentem benefícios, as ocorrências de mortes e de pneumotórax no grupo tratado podem ser indícios de falta de segurança no tratamento. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência moderada (*GRADE=3*) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM) (Kemp et. al., 2017) ⁽¹¹⁾

Comentários: O estudo TRANSFORM foi um ensaio multicêntrico, randomizado e controlado, com 97 pacientes, em 17 locais na Europa e durou apenas 6 meses. Teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Zephyr EBV em pacientes com enfisema heterogêneo e ausência de ventilação colateral. O resultado primário aos 3 meses pós-procedimento foi a percentagem de indivíduos com melhoria do FEV1 em relação aos valores basais de 12% ou mais. Alterações no FEV1, volume residual, distância de caminhada de 6 minutos, pontuação do Questionário Respiratório de St. George e pontuação modificada do Medical Research Council foram avaliadas aos 3 e 6 meses e redução do volume do lóbulo alvo na tomografia computadorizada de tórax aos

3 meses. Noventa e sete indivíduos foram randomizados para EBV (n = 65) ou SoC (n = 32). Aos 3 meses, 55,4% dos indivíduos EBV e 6,5% de SoC tiveram uma melhoria FEV1 de 12% ou mais (P <0,001). As melhorias foram mantidas aos 6 meses: EBV 56,3% versus SoC 3,2% (P <0,001), com uma média \pm desvio padrão do FEV1 aos 6 meses de $20,7 \pm 29,6\%$ e $-8,6 \pm 13,0\%$, respectivamente. Um total de 89,8% dos indivíduos EBV teve redução do volume do lóbulo alvo maior ou igual a 350 ml, com média de $1,09 \pm 0,62$ L (P <0,001). Aos 6 meses houve 44 SAEs (serious adverse events – eventos adversos sérios) relacionados à respiração em 31 (47,7%) indivíduos do grupo EBV, comparados com 4 eventos em 3 indivíduos do grupo SoC, sendo o evento mais comum o pneumotórax. Houve uma morte no grupo EBV. De acordo com a pesquisa, as diferenças entre os grupos para as alterações aos 6 meses foram estatisticamente e clinicamente significativas e o tratamento com EBV em pacientes hiperinflados com enfisema heterogêneo sem ventilação colateral resultou em benefícios clinicamente significativos na função pulmonar, dispneia, tolerância ao exercício e qualidade de vida, com um perfil de segurança aceitável. O tratamento com EBV em indivíduos hiperinflados com enfisema heterogêneo sem ventilação colateral (CV) no lobo-alvo resulta em benefícios clinicamente significativos e estatisticamente significativos na função pulmonar, dispnéia, tolerância ao exercício e qualidade de vida em relação à terapia médica padrão atual de tratamento. Os benefícios estão em consonância com os observados com a LVRS, e os resultados consistentes do ensaio clínico, a redução potencial na morbidade pós-procedimento e a reversibilidade do procedimento posicionam o tratamento Zephyr EBV como uma opção de tratamento viável naqueles que permanecem sintomáticos na terapia médica máxima.

Avaliação pelo GRADE: estudo randomizado em que estudaram um grupo de 97 indivíduos com análise estatística, aos 3 e 6 meses após o tratamento. O grupo EBV apresentou resultados estatisticamente positivos, porém com maior número de ocorrências SAEs (47,7% contra 9,3%), sendo o pneumotórax o mais presente. Essas ocorrências podem comprometer a segurança do tratamento e exige mais estudos. O próprio trabalho reconhece a limitação do estudo por ser apenas de 6 meses. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de

confiança), o referido estudo demonstra evidência baixa (*GRADE=2*) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and without interlobar collateral ventilation: open label treatment following the BeLieVeR-HIFi study. (Zoumot, et.al., 2017) ⁽¹²⁾

Comentários: Os resultados nos ensaios iniciais de redução do volume pulmonar broncoscópico usando válvulas endobrônquicas para o tratamento de pacientes com enfisema avançado foram inconsistentes. No entanto, melhorias na seleção de pacientes com foco na exclusão daqueles com ventilação colateral interlobar e enfisema homogêneo resultaram em benefícios significativos no estudo BeLieVeR-HIFi em comparação com controles tratados simulados. Dados de acompanhamento de três meses estavam disponíveis para 12 pacientes em uso aberto. Um morreu 4 dias após o tratamento devido a um pneumotórax ocorrido em sua casa; outro desenvolveu uma tosse persistente intratável, necessitando de remoção de válvula e não retornou para avaliação de acompanhamento. O VEF1 aumentou em 24,2 (27,3)% em relação ao valor basal após tratamento com válvula endobrônquica. Os pacientes também apresentaram melhorias estatisticamente significativas no fator de transferência de monóxido de carbono e na pontuação do teste de avaliação da DPOC, bem como nas medidas da capacidade de exercício. Oito dos 12 pacientes tratados com válvulas desenvolveram atelectasia ou colapso lobar completo na TC, e outros dois tiveram perda significativa de volume. Dos 50 pacientes inscritos no estudo original e todos julgados portadores de fissuras intactas, 8 pacientes (16%) apresentaram CV (ventilação colateral) positiva na avaliação de Chartis (O Sistema Chartis fornece leituras de fluxo e pressão para lobos específicos nos pulmões para avaliar a ventilação colateral). Em conclusão, a redução broncoscópica do volume pulmonar usando válvulas endobrônquicas leva a melhorias clinicamente significativas na função pulmonar, capacidade de exercício e qualidade de vida na maioria dos pacientes, quando adequadamente selecionados. O risco de

pneumotórax precisa ser considerado e um período de observação atenta é recomendado. Um acompanhamento mais longo para avaliar a durabilidade dos benefícios clínicos e o efeito sobre a sobrevida é necessário, bem como a comparação direta da colocação da válvula endobrônquica contra abordagens cirúrgicas.

Avaliação pelo GRADE: a conclusão do estudo não permite inferências relacionadas à melhoria nos desfechos clínicos com o uso das válvulas endobronquiais. O ensaio, apesar de ser duplo-cego, trabalhou com um grupo muito reduzido de apenas 12 pacientes tratados. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), o referido estudo demonstra evidência baixa (*GRADE=2*) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a limitação do tamanho da amostra, a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema Results from the IMPACT Study (Valipour, et.ali. 2017) ⁽¹³⁾

Comentários: O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de EBV em pacientes com enfisema homogêneo com ausência de ventilação colateral avaliada com o sistema Chartis. O presente estudo é o primeiro ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado controlado que avaliou a eficácia e segurança de válvulas unidirecionais broncoscopicamente implantadas em pacientes com distribuição de enfisema homogêneo, demonstrando melhorias na função pulmonar, tolerância ao exercício, e qualidade de vida em pacientes tratados com valva. Dos 183 indivíduos selecionados, 93 indivíduos foram randomizados no estudo com 50 indivíduos no grupo SoC e 43 indivíduos no grupo EBV. Dezesete sujeitos foram excluídos por apresentarem status CV positivo conforme a avaliação de Chartis. Quatro indivíduos no grupo EBV e três indivíduos no grupo SoC não completaram a avaliação de acompanhamento de 3 meses. Para a análise estatística, o tamanho da amostra foi ajustado durante a preparação da análise interina pré-planejada para 80 indivíduos avaliados, devido a um desequilíbrio aleatório nos grupos EBV e SoC em relação à proporção de lobos alvo superior e inferior.

Na população com intenção de tratar, aos 3 meses após o procedimento, a

melhora no VEF1 em relação ao início foi de 13,7 em média com desvio padrão de 28,2% no grupo EBV, enquanto no grupo SoC, o VEF1 diminuiu em 3,26 em média com desvio padrão de 13,0% (variação da média entre grupos, 17,0%; intervalo de confiança - IC de 95%, 8,1–25,8%; $P = 0,0002$). A redução do volume do lóbulo alvo aos 3 meses foi de - 1,195 em média com desvio padrão de 683 ml ($P < 0,0001$). Dos indivíduos EBV, 97,2% alcançaram redução de volume no lóbulo alvo ($P < 0,0001$). Pneumotórax relacionados ao procedimento ocorreram em 11 indivíduos (25,6%). Durante o período de três meses, os SAEs (eventos adversos sérios) relacionados à respiração ocorreram em 44,2% do grupo EBV, em comparação com 12% do grupo SoC ($P = 0,001$). O estudo conclui que o EBV em pacientes com enfisema homogêneo sem ventilação colateral resulta em benefícios clinicamente significativos de melhora da função pulmonar, tolerância ao exercício e qualidade de vida.

Avaliação pelo GRADE: ensaio clínico multicêntrico, randomizado, prospectivo para avaliar a eficácia e segurança do EBV por meio de análise estatística com dados de 80 indivíduos aos 3 meses após o tratamento. Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo EBV com 44,2% contra 12 % no grupo SoC, sendo o pneumotórax o evento mais presente. Esse resultado sugere que a segurança do tratamento precisa ser melhor avaliada. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência baixa ($GRADE=2$) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Endobronchial valves in a highly parsed emphysema population (Shrager, 2015)

(14)

Comentários: Estudos randomizados com essas válvulas mostraram melhorias muito decepcionantes nos grupos médios em várias medidas da função pulmonar. Esses estudos mostraram, estatisticamente, mas não clinicamente, mudanças significativas quando todos os pacientes foram analisados. O estudo de Davey et al (17) não confirma a expectativa de que a redução broncoscópica do volume pulmonar seja substancialmente

menos mórbida do que a redução cirúrgica do volume pulmonar. De fato, dois (8%) dos pacientes no grupo broncoscópico de redução do volume pulmonar morreram após o procedimento (vs nenhum no grupo controle). Esta taxa de mortalidade é superior à taxa de mortalidade perioperatória em quase todas as séries cirúrgicas modernas de cirurgia de redução do volume pulmonar cirúrgica bilateral. Embora não estatisticamente diferente entre os grupos, houve também um aparente aumento de complicações respiratórias e infecciosas nos pacientes valvares: dois necessitaram de remoção valvar, quatro expectoraram uma valva, dois tiveram pneumonia (vs controle zero) e dois pneumotórax (vs um controle). Pode ser que o melhor isolamento lobar alcançado nesses pacientes com fibras intactos tenha levado a mais problemas e mais benefícios. Esses problemas poderiam explicar por que, apesar das melhorias no VEF1, os escores do St George's Respiratory Questionnaire não foram melhores nos pacientes tratados do que nos controles. Pior, as taxas de cada um desses problemas seriam duplicadas se o procedimento broncoscópico de redução do volume pulmonar fosse feito bilateralmente. Duplicar uma mortalidade de 8% atinge uma taxa de mortalidade mais alta do que a observada em qualquer série publicada de redução do volume pulmonar cirúrgico, além da publicação que definiu o subgrupo de alto risco no estudo NETT13 - um grupo que agora nunca se submete à operação. A cirurgia de redução do volume pulmonar é apoiada por evidências muito fortes que estabelecem benefícios dramáticos em pacientes adequadamente selecionados. O estudo de Davey et al. ⁽¹⁷⁾ sugere que a redução broncoscópica do volume pulmonar pode, em última análise, fornecer uma alternativa, embora apresente menor grau de palição do que a redução do volume pulmonar cirúrgico, nos poucos pacientes com fibras interlobares intactos. No entanto, devemos ter cuidado para não deixar que esse achado nos faça esquecer o grande valor da redução do volume pulmonar cirúrgico em pacientes com e sem fibras intactos. Parece claro que a cirurgia alcança melhorias substancialmente maiores do que a redução broncoscópica do volume pulmonar jamais será capaz de alcançar - mesmo nos candidatos mais ideais para redução do volume pulmonar broncoscópico - e a cirurgia pode não ser mais mórbida.

Trata-se de uma revisão de literatura não sistemática que concluiu que as melhorias foram decepcionantes e que há ocorrências de complicações respiratórias e infecciosas nos pacientes tratados com a válvula. Não foi apresentada nenhuma medida de desfecho. O estudo utiliza amostra pequena para tirar conclusões sobre o uso da válvula,

(2 pacientes representavam 8%).

Bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valve in advanced emphysema: the first Asian report (Park, et.al., 2015) ⁽¹⁵⁾

Comentários: Este ensaio clínico prospectivo aberto de braço único examinou a eficácia clínica e a segurança do EBV em 43 pacientes consecutivos (idade média $68,4 \pm 7,5$, volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1] $24,5\% \pm 10,7\%$ do previsto, volume residual de $208,7\% \pm 47,9\%$ do previsto) com enfisema grave com fissura completa e sem ventilação colateral em um hospital terciário de referência na Coreia. Comparados com os valores basais, os pacientes exibiram melhorias significativas 6 meses após a terapia com EBV em termos de VEF1 (de $0,68 \pm 0,26$ L para $0,92 \pm 0,40$ L; $P < 0,001$), distância de caminhada de 6 minutos (de $233,5 \pm 114,8$ m para $299,6 \pm 87,5$ m; $P = 0,012$), escala de dispnéia do Medical Research Council modificada (de $3,7 \pm 0,6$ para $2,4 \pm 1,2$; $P < 0,001$) e Questionário Respiratório de St George (de $65,59 \pm 13,07$ para $53,76 \pm 11,40$; $P = 0,028$). Nove pacientes (20,9%) tinham uma cicatriz de tuberculose, mas essas cicatrizes não afetaram a redução do volume do lóbulo alvo ou a frequência de pneumotórax. Treze pacientes tiveram eventos adversos, dez (23,3%) desenvolveram pneumotórax, que incluiu um óbito por pneumotórax hipertensivo. A terapia com EBV foi tão eficaz e segura em pacientes coreanos quanto tem sido demonstrado em países ocidentais. Em termos de resultado de segurança 30,2% dos pacientes desenvolveram complicações, sendo que 04 pacientes morreram durante os 6 meses da pesquisa.

Avaliação pelo GRADE: estudo clínico aberto prospectivo de braço único, que teve presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência baixa ($GRADE=2$) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial (Davey et.al.,2015) ⁽¹⁶⁾

Comentários: o objetivo deste estudo foi investigar a segurança e a viabilidade do implante de válvulas endobronquiais em pacientes com enfisema. Cinquenta pacientes estáveis com DPOC foram recrutados e divididos aleatoriamente em grupo BLVR e grupo controle, com 25 pacientes em cada grupo. O grupo BLVR foi tratado com redução do volume pulmonar broncoscópico por meio da implantação de 1 a 6 válvulas endobrônquicas. Houve duas mortes no grupo BLVR e um paciente do grupo controle teve pneumotórax prolongado. Os grupos foram analisados por 3 meses. No grupo BLVR a VEF1 aumentou uma média de 8,77% e no grupo controle o aumento da VEF1 foi de 2,88% com $p = 0,0326$. O grupo BLVR teve uma melhora significativa em 6 minutos de caminhada, em TLIM em bicicleta ergométrica, e transferência de gás. Dois pacientes no grupo BLVR morreram dentro de 90 dias do procedimento. O primeiro desenvolveu uma tosse e decidiu-se remover as válvulas 49 dias depois de terem sido colocadas. No momento da remoção, ele desenvolveu um pneumotórax hipertensivo com um vazamento de ar significativo e contínuo. Ele progrediu para insuficiência respiratória, morrendo 17 dias depois, apesar do tratamento intensivo, incluindo intubação endotraqueal e uso de remoção arteriovenosa extracorpórea de CO₂. O segundo paciente morreu repentinamente 3 dias após a colocação da válvula. Ele foi submetido a um estudo post mortem (autópsia); não houve evidência de pneumonia ou pneumotórax e foi feito o diagnóstico de morte por DPOC com cor pulmonale. Um paciente do grupo controle estava muito doente para participar do acompanhamento devido a um pneumotórax espontâneo com escape de ar prolongado com início aos 66 dias após a broncoscopia simulada. Além disso, dois pacientes no grupo BLVR tiveram pneumotórax, ambos respondendo à drenagem do tubo intercostal, um em 3 dias e outro em 12 dias após o procedimento. Quatro pacientes expectoraram uma válvula antes de 3 meses. Estes foram substituídos em três dos quatro indivíduos antes de sua visita de acompanhamento. No entanto, para que esses resultados sejam generalizáveis, será necessário o estabelecimento de uma infraestrutura clínica semelhante e, como em qualquer nova técnica, é provável que haja uma curva de aprendizado à medida que ela

é implementada. Em alguns pacientes, o posicionamento ideal das válvulas não foi possível devido à anatomia do paciente (por exemplo, comprimento insuficiente de brônquio para posicionar a válvula adequadamente levando à expectoração precoce ou acesso difícil a um segmento particular), o que pode afetar a eficácia das válvulas como estratégia de tratamento. O presente estudo não foi suficientemente grande para que isso seja um problema, mas recomendamos em estudos futuros que seja feita uma avaliação da anatomia do paciente.

Avaliação pelo GRADE: estudo randomizado, com duplo-cego e controlado por simulação em pacientes. A pesquisa aponta para uma possibilidade do uso das válvulas, porém ainda em uma amostra pequena (50 pacientes) que é insuficiente para indicar o uso generalizado. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), o referido estudo demonstra evidência baixa (*GRADE=2*) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Delayed functional improvement after near-fatal bleeding complication following endobronchial valve therapy for emphysema (Baldi et.al., 2015) ⁽¹⁷⁾

Comentários: Em um estudo randomizado multicêntrico, a colocação de válvulas endobrônquicas unidirecionais resultou em uma melhora funcional estatisticamente significativa na coorte tratada em comparação com o controle. Os eventos adversos, ocorridos após o procedimento, incluíram exacerbações da DPOC, hemoptise, pneumotórax e pneumonia. Neste estudo, tratamos 30 pacientes, entre janeiro de 2009 e fevereiro de 2012, com melhora modesta da função pulmonar (VEF + 7%; média RV - 8%; 6MWD + 6%) e complicações pós-operatórias leves (pneumotórax em 2, hemoptise em 1 e exacerbação aguda de DPOC em 1). A limitação desse estudo foi o tamanho do grupo estudado de apenas 30 pacientes.

Avaliação pelo GRADE: estudo randomizado multicêntrico, escolha de desfechos importantes (críticos), sem precisão (não apresentou de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência baixa (*GRADE=2*) com força de recomendação

fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction using unilateral endobronchial valve: a systematic review and meta-analysis (Choi et.al., 2015) ⁽¹⁸⁾

Comentários: O artigo avaliou, através de revisão sistemática, a segurança e a efetividade da redução do volume pulmonar por meio do broncoscópico (BLVR) utilizando uma válvula endobrônquica unidirecional. Foi realizada uma busca sistemática de bases de dados eletrônicas, incluindo MEDLINE, EMBASE e a Biblioteca Cochrane, bem como oito bases de dados nacionais até dezembro de 2013. Dois revisores examinaram independentemente todas as referências de acordo com os critérios de seleção. Um total de 1.016 estudos foram recuperados do banco de dados, e após a exclusão de duplicatas, 678 estudos permaneceram. Finalmente, 15 estudos foram selecionados de acordo com os critérios de seleção: três ensaios clínicos randomizados, um estudo de coorte, e onze estudos de caso. Todos os estudos utilizaram uma válvula endobrônquica do tipo bico-de-pato. O volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) melhorou no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle (diferença média [MD] = 6,71, intervalo de confiança de 95% [IC]: 3,31-10,11). Distância de caminhada de seis minutos (MD = 15,66, IC 95%: 1,69-29,64) e carga de trabalho do ciclo (MD = 4,43, IC 95%: 1,80–7,07) também melhoraram. Além disso, o escore do Questionário Respiratório de St George diminuiu (MD = 4,29, IC 95%: -6,87 a -1,71) no grupo de intervenção. Os resultados sugerem que o BLVR pode ser um procedimento eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com DPOC grave com enfisema, com base em estudos existentes. Além disso, a intervenção mostrou melhora da função pulmonar em pacientes com fissura completa, enquanto pacientes com fissura incompleta não apresentaram resposta.

Avaliação pelo GRADE: revisão sistemática de artigos que utilizaram (3) estudos clínicos randomizados, (1) estudo de coorte e, (11) estudos de casos. Com esse delineamento da pesquisa variado, com grande peso para estudos de caso, o grau de

qualidade decai para média a baixa. Outros fatores que fazem diminuir o grau, tais como a limitação do estudo (risco de viés); inconsistência dos resultados (heterogeneidade); evidência indireta; imprecisão; e viés de publicação não foram observados. Os fatores que possibilitam aumentar a qualidade da evidência: grande magnitude de efeito; gradiente dose-resposta e confundidores ou vieses de redução do efeito não foram observados. Com isso o referido estudo demonstra evidência baixa (*GRADE=2*) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation (Klooster, et.al., 2015) ⁽¹⁹⁾

Comentários: Este foi um estudo randomizado e controlado comparando o tratamento com válvula endobrônquica com o tratamento médico padrão, (GOLD Executive Summary) com crossover aos 6 meses para o tratamento com válvula endobrônquica para pacientes designados para atendimento médico padrão. Oitenta e quatro pacientes foram selecionados e submetidos à broncoscopia inicial. Destes pacientes, 16 foram excluídos porque tinham ventilação colateral (13 pacientes) ou porque a anatomia da via aérea não era adequada para colocação de válvula endobrônquica (3), resultando em um total de 68 pacientes que foram randomizados. Entre os pacientes do grupo controle que passaram para o tratamento com válvula endobrônquica aos 6 meses, a oclusão lobar não foi possível em 3 pacientes porque a anatomia da via aérea não era adequada para a colocação da válvula endobrônquica, e isso não havia sido detectado durante a broncoscopia. As características basais foram semelhantes nos dois grupos de estudo, exceto que havia mais mulheres no grupo controle do que no grupo EBV. Na população com intenção de tratar, as alterações da linha de base para 6 meses na relação VEF1, CVF (capacidade vital forçada) e caminhada de 6 minutos foram significativamente maiores no grupo EBV do que no grupo controle ($P < 0,01$ para todas as comparações). As análises de dados para pacientes que completaram o estudo (25 pacientes no grupo EBV e 33 no grupo controle) mostraram melhoras significativas nas medidas de desfecho secundário, desde o início até os 6 meses no grupo EBV, em comparação com o grupo controle: o aumento no VEF1 foi maior no grupo EBV do que no grupo

controle em 191 ml (95% IC, 109 a 272), o aumento da CVF foi maior em 442 ml (95% CI, 215 a 668), e o aumento a distância de caminhada de 6 minutos foi maior em 106 m (IC 95%, 80 a 133) ($P < 0,001$ para todas as comparações entre grupos); melhorias também foram observadas nos escores do SGRQ, (Pontuações no Questionário Respiratório de St. George) com uma redução maior de 14,7 pontos no grupo EBV do que no grupo controle (95% IC, -21,8 para -7,6; $P < 0,001$), e nos escores CCQ, (Clinical COPD Questionnaire) com 0,74 de redução a mais no grupo EBV que no grupo controle (95% IC, -1,20 a -0,27; $P = 0,002$). No grupo EBV, a mudança mediana da linha de base no volume lobar alvo na TCAR (tomografia computadorizada de alta resolução) foi uma redução de 1366 ml (variação, -3604 a -28; $P < 0,001$). Foi verificado que o tratamento com válvula endobrônquica em pacientes com enfisema e uma comprovada ausência de ventilação colateral interlobar proporcionou um benefício clínico mensurável, com melhora significativa da função pulmonar, capacidade de exercício e qualidade de vida, em comparação com os cuidados habituais. Houve 23 eventos adversos graves no grupo EBV contra 5 eventos no grupo controle, indicando que é necessário mais estudo para se verificar a segurança do tratamento.

Avaliação pelo GRADE: estudo randomizado e controlado. O tamanho do grupo estudado foi de 34 pacientes. Comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência baixa ($GRADE=2$) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Cost-Effectiveness of Endobronchial Valve Therapy for Severe Emphysema: A Model-Based Projection Based on the VENT Study (Pietzsch, et.al. 2014) (20)

O objetivo do estudo foi avaliar a relação custo-efetividade da terapia EBV em comparação com o tratamento médico de pacientes com alta heterogeneidade (a diferença na porcentagem de enfisema entre os lobos no pulmão tratado é maior ou

igual à mediana de 15%), fissuras completas e exclusão lobar no contexto do sistema de saúde alemão. Dados clínicos de um subconjunto de VENT (*Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial*) forneceram informações sobre eventos clínicos, qualidade de vida relacionada à saúde e estadiamento da doença por 12 meses. Estas informações foram posteriormente usadas para projetar a progressão da doença a longo prazo, a mortalidade e a utilização de recursos de saúde. Calculou-se a razão de custo-efetividade incremental de 5 e 10 anos (ICER) em euros por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Taxa de desconto foi de 3% ao ano. Em 5 anos, a terapia com EBV foi projetada para aumentar a sobrevida de 66,4 para 70,7% e para adicionar 0,22 QALYs. Os custos foram estimados para aumentar em EUR 10.299, resultando em um ICER de EUR 46.322 por QALY. Ao longo de 10 anos, foram obtidos 0,41 QALYs a um custo adicional de EUR 10.425, resultando num ICER de EUR 25.142 por QALY. Em resumo, os achados sugerem que o tratamento com EBV em pacientes selecionados pelos atuais algoritmos de tratamento está associado a ganhos clinicamente significativos em qualidade de vida e sobrevida relacionada à saúde e oferece uma estratégia de tratamento eficaz em termos de custo no sistema de saúde alemão.

Avaliação pelo GRADE: estudo de custo-efetividade do tratamento com EBV que apresenta algumas limitações e ponderações, tais como não há dados clínicos de longo prazo suficientes para demonstrar que o *downstaging* (redução do estágio de apresentação da doença) confere um benefício de sobrevida a longo prazo aos pacientes tratados com válvula, o modelo é uma representação simplificada da progressão real da doença, que nem sempre reflete o espectro completo de possíveis vias de doença, há a necessidade de um estudo de custo para a realidade brasileira.

The IBV Valve Trial A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial of Endobronchial Therapy for Severe Emphysema (Wood, et.al., 2014) ⁽²¹⁾

Comentários: estudo randomizado, controlado por procedimento simulado, duplo-cego, 277 indivíduos foram matriculados em 36 centros. Os pacientes apresentavam enfisema, obstrução ao fluxo aéreo, hiperinsuflação e dispneia grave. O objetivo deste estudo foi demonstrar uma eficácia clínica aceitável e uma baixa incidência de eventos adversos, especificamente pneumotórax. Este estudo foi adaptativo e prospectivamente projetado

usando métodos estatísticos Bayesianos. "Significância estatística" não é um conceito bayesiano, mas pode ser inferido como um intervalo de credibilidade bayesiano de 95% (BCI) para uma diferença (de médias ou proporções). Como resultado, houve 6/121 (5,0%) respondedores no grupo de tratamento aos 6 meses, significativamente > 1/134 (0,7%) no grupo de controle (BCI 95%, 0,05% - 9,21%). As alterações do volume lobar foram significativamente diferentes com uma diminuição média nos lobos tratados de 224mL em comparação com 17mL para o grupo controle (BCI 95%, 272 - 143). A proporção de pacientes no Questionário Respiratório de St. George não foi maior no grupo de tratamento. Houve significativamente mais indivíduos com um evento adverso grave no grupo de tratamento (n = 20 ou 14,1%) em comparação com o grupo controle (n = 5 ou 3,7%) (BCI 95%, 4,0 - 17,1), mas a maioria não foi relacionados a procedimento ou dispositivo. No geral, no grupo de tratamento, os valores dos testes FEV1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo), FVC (capacidade vital forçada), RV (volume residual), PCO2 (pressão gás carbônico) diminuíram. A eficácia, embora estatisticamente significativa para os respondedores ao tratamento em comparação com o controle, não foi clinicamente significativa com uma taxa de resposta de 5%. A oclusão da válvula brônquica bilateral parcial de ambos os pacientes com enfisema grave deslocou o volume pulmonar dos lobos tratados para os lobos não tratados em um grau significativo. No entanto, o deslocamento volumétrico lobar de 200 mL não foi acompanhado por uma melhoria na medida de qualidade de vida relacionada à saúde, como visto anteriormente. Este ensaio foi um sucesso técnico e estatístico, mas não obteve resultados clinicamente significativos. A segurança do dispositivo foi confirmada e o pneumotórax foi reduzido pelo tratamento lobar parcial.

Avaliação pelo GRADE: estudo randomizado, comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de credibilidade [BCI]), o referido estudo demonstra evidência moderada (*GRADE*=3) com força de recomendação moderada **contra** o uso da tecnologia, considerando-se os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia (*GRADE*).

Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort (Herth et.al. 2012) ⁽²²⁾

Comentários: estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado, conduzido para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento da válvula endobrônquica unilateral (EBV). Aos 6 meses, os doentes com EBV demonstraram uma melhoria significativa em comparação com os controles, da alteração média do volume

expiratório forçado em 1 s ($7 \pm 20\%$ versus $0,5 \pm 19\%$; $p=0,067$), cicloergometria (2 ± 14 W versus -3 ± 10 W; $p=0,04$) e Questionário Respiratório de St George (-5 ± 14 pontos versus $0,3 \pm 13$ pontos; $p=0,047$). Aos 12 meses, a magnitude da diferença entre os grupos para mudança em relação à linha de base foi de magnitude semelhante às diferenças observadas em 6 meses. A redução do volume lobar unilateral usando o tratamento com EBV é segura e resultados clínicos superiores correlacionados com a TC (tomografia computadorizada) sugerem fissuras completas e oclusão lobar bem-sucedida. A heterogeneidade do enfisema não foi crítica para determinar os resultados positivos. Segundo o estudo, os eventos adversos ocorreram nos dois grupos sem diferença estatística. Esse estudo apresentou um tamanho de amostra de 111 indivíduos no grupo tratado e análise de 12 meses.

Avaliação pelo GRADE: estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e controlado, comparação direta com grupo controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), não apresenta intervalos de confiança, o referido estudo demonstra evidência muito baixa ($GRADE=1$) com força de recomendação muito fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema

(Sciurba et.al., 2015) ⁽²³⁾

Comentários: estudo clínico multicêntrico randomizado comparou a segurança e eficácia da terapia de válvula endobrônquica em pacientes com enfisema heterogêneo versus tratamento médico padrão. Os pontos finais de eficácia foram alterações percentuais no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) e no teste de caminhada de 6 minutos na análise de intenção de tratar. Dos 321 pacientes inscritos, 220 foram aleatoriamente designados para receber válvulas endobrônquicas (grupo EBV) e 101 para receber atendimento médico padrão (grupo controle). Aos 6 meses, o VEF1 aumentou 4,3% (intervalo de confiança (IC 95%, 1,4 a 7,2) no grupo EBV, um aumento absoluto de 1,0 ponto percentual (IC 95%, 0,2 a 1,8) do valor previsto, e diminuiu em 2,5% (IC 95%, -5,4 a 0,4) no grupo controle, uma queda de 0,9 ponto

percentual (IC 95%, -1,7 a -0,1) na porcentagem do valor previsto. Assim, houve diferença média entre os grupos no VEF1 de 6,8% (IC95%, 2,1 a 11,5; P = 0,005). Aos 6 meses, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos aumentou em 2,5% (95% IC, -1,1 a 6,1) no grupo EBV e diminuiu em 3,2% (95% IC, -8,9 a 2,4) no controle grupo, para uma diferença média entre grupos de 5,8% (IC 95%, 0,5 a 11,2; P = 0,04). O efeito de melhoria da heterogeneidade nas alterações do VEF1 e do teste de caminhada de 6 minutos foi significativo em qualquer quartil do quartil inferior para o quartil superior dos valores basais e globalmente foi maior com magnitudes crescentes de heterogeneidade. Em conclusão, o tratamento lobar unilateral com válvulas endobrônquicas resultou em melhorias modestas na função pulmonar, tolerância ao exercício e sintomas em pacientes com enfisema heterogêneo avançado. Esses benefícios ocorreram a um custo de hemoptise mais freqüente e exacerbações da DPOC nos meses após o implante da válvula.

Avaliação pelo GRADE: estudo clínico multicêntrico randomizado, prospectivo para avaliar a eficácia e segurança do EBV por meio de análise estatística com dados de 321 indivíduos aos 6 e 12 meses após o tratamento. Os eventos adversos aos 6 meses foram de 6,1% no grupo EBV e 1,2% no grupo controle (P = 0,08); no seguimento de 6 a 12 meses, a taxa do complemento de complicações entre os pacientes do grupo EBV (4,7%) foi semelhante ao grupo controle (4,6%), resultando em uma taxa global aos 12 meses de 10,3% no grupo EBV e 4,6% no grupo controle (P = 0,17), sugerindo que a segurança do tratamento precisa ser melhor estudada. Pelo desenho do estudo, comparação direta com o grupo de controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência baixa (GRADE = 2) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados foram modestos e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction (Strange, et al. 2007) ⁽²⁴⁾

O VENT é um estudo multicêntrico, controlado, randomizado, com dois braços, projetado para estudar a segurança e a eficácia do procedimento de implantação do EBV, e a capacidade do EBV de produzir melhora sustentada dos sintomas no enfisema. O tamanho da amostra do estudo foi um mínimo de 270 indivíduos com enfisema heterogêneo, com randomização na proporção de 2 para 1 (ou seja, dois pacientes foram randomizados para o braço de tratamento do dispositivo de estudo para cada um randomizado para o grupo controle). Os desfechos de eficácia co-primários são a alteração percentual média tanto no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) quanto na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (6 MWT) no grupo de tratamento (implante de EBV) em comparação com o grupo controle (tratamento médico otimizado) aos 180 dias após a randomização. Para segurança, o intervalo de confiança superior a 95% para o delta da taxa Composite Complication Major entre o braço do EBV e o braço de controle é $\leq 30\%$. A análise de potência é baseada em um estudo piloto em 38 pacientes, no qual o VEF1 melhorou $14,9\% \pm 33,7$ (média \pm DP) e a distância de 6 MWT melhorou $20,4\% \pm 41,5\%$. O tamanho das amostras necessárias para detectar uma melhora de 15% no braço de tratamento no VEF1 e uma melhora de 17% na distância de 6 MWT em um alfa de 0,05 e um poder de 0,90 é um mínimo de 270 sujeitos com um procedimento de randomização 2: 1 para EBV. Ambos os valores estão acima do limite para diferenças clinicamente importantes mínimas para esses testes.

Avaliação pelo GRADE: estudo clínico multicêntrico randomizado para avaliar a eficácia e segurança do EBV por meio de análise estatística com dados de 270 indivíduos aos 6 meses após o tratamento. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com o grupo de controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão (apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo demonstra evidência baixa (GRADE = 2) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

The IMPACT of Endobronchial Valve Therapy for Patients With Severe Homogenous Emphysema (Hutchinson, e Zappetti, 2017) (25)

Este estudo foi prospectivo, multicêntrico, controle randomizado, cross-over de 1 via que avaliou a segurança e a eficácia do EBV Zephyr (Pulmonx Corp.) em pacientes com enfisema homogêneo. Noventa e três participantes foram randomizados: 43 para colocação de EBV e 50 para tratamento padrão. O desfecho primário foi a alteração percentual no VEF1 em relação ao valor basal aos 3 meses. Os desfechos secundários incluíram redução absoluta do VEF1, redução clinicamente significativa do VEF1, alteração na distância da caminhada de 6 minutos, escore do Questionário Respiratório de St George (SGRQ) e escore de dispneia do Conselho Médico Respiratório Modificado (mMRC). Os participantes foram acompanhados até 12 meses com oportunidade de cruzamento aos 6 meses. Os resultados do desfecho primário aos 3 meses mostraram uma melhora na média do VEF1 de um valor basal de $13,7\% \pm 28,2\%$ no grupo EBV versus um declínio de $3,2\% \pm 13\%$ no grupo de tratamento padrão ($P = 0,0002$). A diferença entre o grupo FEV1 foi de 120mL ($P < 0,0001$). Cerca de 34,9% dos participantes do grupo EBV versus 4% do grupo de tratamento padrão tiveram uma melhora de 15% ou mais no VEF1 ($P = 0,0001$). Melhorias estatisticamente significativas no teste de caminhada de seis minutos e no SGRQ foram observadas em mais participantes no grupo EBV do que no grupo de tratamento padrão. Cerca de 44,2% (26/43) dos participantes do grupo EBV versus 12% (8/50) deles no grupo de tratamento padrão sofreram um evento adverso, incluindo 12 eventos de pneumotórax e 10 remoções de válvula no grupo EBV. Este estudo fornece evidências de que os EBVs podem ser benéficos para pacientes com enfisema homogêneo grave, melhorando os escores de FEV1 e dispneia durante 3 meses de acompanhamento. O NETT demonstrou aumento da mortalidade por cirurgia de redução do volume pulmonar em pacientes com enfisema homogêneo. Apesar dos resultados encorajadores, a melhora nos escores de dispnéia e VEF1 foi acompanhada por um notável aumento o risco de complicação incluindo pneumotórax. Os autores também observaram a falta de um procedimento simulado e a falta de definição padrão de enfisema homogêneo como possíveis limitações.

Avaliação pelo GRADE: estudo clínico multicêntrico randomizado para avaliar a eficácia e segurança do EBV por meio de análise estatística com dados de 93 indivíduos aos 3 meses após o tratamento. Pelo desenho do estudo, presença de comparação direta com o grupo de controle independente, escolha de desfechos importantes (críticos), precisão baixa (não apresentação de intervalos de confiança), o referido estudo

demonstra evidência muito baixa (GRADE = 1) com força de recomendação muito fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

Do endobronchial valves improve outcomes in patients with emphysema?

(Barua et. Al., 2012) (26)

Comentários: Oitenta e sete artigos foram encontrados utilizando a pesquisa relatada, dos quais sete representaram a melhor evidência para responder à questão clínica. O Ensaio “*Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial*” demonstrou que a válvula endobrônquica aumentou o volume expiratório forçado no primeiro segundo em 4,3% (IC 95% 1,4-7,2) e diminuiu em 2,5% no grupo controle (IC de 95% -5,4 a 0,4) em um Intervalo de 6 meses. Esse benefício é mais acentuado em pacientes que não têm ventilação colateral na área do pulmão, sendo mapeados por mapeamento fisiológico broncoscópico (Chartis) ou por tomografia computadorizada documentando fissuras intactas. Pacientes tratados com válvula endobrônquica com alta heterogeneidade e fissuras completas tiveram maior melhora no volume expiratório forçado no primeiro segundo em intervalos de 6 e 12 meses. A maioria dos estudos relatados são pequenos estudos de coorte. Apenas um estudo randomizado comparando o EBV e a terapia médica foi publicado até o momento desse estudo. Concluiu-se que a colocação da válvula endobrônquica melhora a função pulmonar, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes selecionados com doenças enfisematosas.

Avaliação pelo GRADE: revisão sistemática de artigos que utilizaram (3) estudos clínicos randomizados, (1) estudo de coorte e, (11) estudos de casos. Com esse delineamento da pesquisa variado, com grande peso para estudos de caso, o grau de qualidade decaiu para média a baixa. Outros fatores que fazem diminuir o grau, tais como a limitação do estudo (risco de viés), inconsistência dos resultados (heterogeneidade), evidência indireta, imprecisão e viés de publicação não foram observados. Os fatores que possibilitam aumentar a qualidade da evidência: grande magnitude de efeito; gradiente dose-resposta e confundidores ou vieses de redução do efeito não foram observados. Com isso o referido estudo demonstra evidência baixa (GRADE=2) com força de recomendação fraca a favor da tecnologia, considerando-se a falta de

cegamento, os resultados encontrados e a presença importante de efeitos indesejáveis e complicações com o uso da tecnologia.

4.2 - Interpretação dos resultados

A maioria dos estudos mostrou uma melhora das medidas de espirometria e do teste de caminhada de 6 minutos no grupo tratado, com análise estatística. Entretanto esses ganhos foram atingidos à custa de um aumento significativo de eventos adversos. Já o estudo de Wood, et.al., 2014, a conclusão do estudo foi a de que não houve diferença entre os grupos tratados com a tecnologia.

Nesse sentido, ainda permanecem questões a serem esclarecidas. Os dados de eficácia da válvula endobrônquica necessitam de mais estudos com tamanho de amostra maiores e com maior tempo de análise. Os ensaios clínicos randomizados duplo cego ainda são raros. Ensaios com tamanho de amostra adequadas também são poucos. As evidências de segurança se mostraram ainda inconclusivas, pois os efeitos adversos como o pneumotórax foram mais presentes nos grupos tratados com a tecnologia, além da incidência de mortes. Há também o fato de estudos de segurança em longo prazo ainda serem insuficientes. Apenas um estudo sobre custo foi encontrado, porém trata-se de um estudo feito em outro país, diferente da realidade brasileira.

Em suma, os dezessete estudos apresentados mostram as seguintes limitações, no geral:

- ✓ Tamanho amostral pequeno
- ✓ Alocação não sigilosa
- ✓ Não cegamento
- ✓ Provável viés de seleção
- ✓ Tempo de estudo curto
- ✓ Estudo de custo realizado em outro país.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (*National*

Institute for Health and Care Excellence - NICE) atualizou sua orientação para as válvulas endobrônquicas e agora considera as evidências atuais suficientes para apoiar o uso rotineiro. A mudança na orientação do NICE baseia-se em dados de segurança e eficácia de vários ensaios clínicos randomizados que avaliaram o Zephyr EBV, que demonstrou benefícios clínicos e de qualidade de vida e segurança a longo prazo para pacientes elegíveis. (27)

O *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou a válvula endobrônquica Zephyr da Pulmonx para uso no tratamento do enfisema grave. O Pulmonx garantiu a aprovação pré-comercialização com a força dos dados clínicos que ligam a válvula à melhora da função pulmonar. (8)

6. RECOMENDAÇÃO

A evidência disponível sobre eficácia, efetividade e segurança da válvula endobronquial para tratamento do enfisema pulmonar heterogêneo para elaboração deste PTC, foi baseada em dezessete estudos, com nível de evidência baixo, no geral, e grau de recomendação fraco em favor da tecnologia (GRADE). Desta forma, sugere-se a não recomendação da válvula endobronquial ZEPHYR unidirecional diante das limitações encontrados nesses estudos.

7. REFERÊNCIAS

1. GLOBAL INICIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE - GOLD. Disponível em: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Acesso em 30 jul.2019.
2. HERTH, F.J.F. et al. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation, **Respiration**, v.97, n.6, p. 548-557, 2019. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30836374>. Acesso em: 30 jul.2019.
3. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (USPSTF) et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v.315, n. 13, p.1372–1377, 2016. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046365>. Acesso em: 30 jul.2019.
4. [SLEBOS, D.J.](#) et al. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. v. 93, n. 2, p.138-150, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27992862>. Acesso em 30 jul 2019.
5. MOREIRA, G.L. et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. **J Bras Pneumol**. v. 40, n. 1, p. 30-37, 2013.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>. Acesso em: 08 julho 2019.
7. FERNANDES, F.L.A et al. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. **J Bras Pneumol.**, v.43, n.4, p.290-301, 2017. Disponível em http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n4/pt_1806-3713-jbpneu-43-04-00290.pdf. Acesso em 04 agosto 2019.
8. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180002C.pdf. Acesso em: 30 julho 2019
9. CICLO MED BRASIL, Tratamento endoscópico do enfisema pulmonar com válvulas. Disponível em: <http://www.ciclomed.com.br/produtos/valvulas-zephyr/>. Acesso em: 30 jul.2019.
10. CRINER, Gerard J. et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). **American Journal of Respiratory and Critical Care**

Medicine v.198, n. 9, p. 1151-1164, nov. 2018 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29787288> Acesso em: 30 julho 2019.

11. KEMP, S.V. et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM) **American journal of respiratory and critical care medicine**, 2017, v. 196, n. 12, p. 1535-1543, 2017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01425696/full>. Acesso em: 30 julho 2019.

12. ZOUMOT, Z. et al. Endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and without interlobar collateral ventilation: open label treatment following the BeLieVeR-HiFi study. **Thorax**, v. 72, n.3, p. 277-279, 2017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01262334/full>. Acesso em: 30 julho 2019.

13. VALIPOUR, A. et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema Results from the IMPACT Study (Valipour, et.al. 2016) **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 194, n. 9, p. 1073-1082, 2016. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01382216/full>. Acesso em: 30 julho 2019.

14. SHRAGER, J. B. Endobronchial valves in a highly parsed emphysema population **Lancet**, v. 386, n. 9998, p. 1022-1023, 2015.

15. PARK, Tai Sun, et al. Bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valve in advanced emphysema: the first Asian report, **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 10, p.1501-1511, 2015.

16. DAVEY, C. et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial, **Lancet**, v. 386, n. 9998, p. 1066-1073, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116485>. Acesso em: 30 julho 2019.

17. BALDI, Sergio et al. Delayed functional improvement after near-fatal bleeding complication following endobronchial valve therapy for emphysema, **Monaldi Archives for Chest Disease Pulmonary Series**, v. 81, n. 748, p. 25-27, 2015. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01656528/full>. Acesso em: 30 julho 2019.

18. CHOI, Miyoung et al. Effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction using unilateral endobronchial valve: a systematic review and meta-

analysis, **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.**, v. 10, p. 703-710, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25848246>. Acesso em: 30 julho 2019.

19. KLOOSTER, Karin et al. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation, **New England journal of medicine**, 2015, v. 373, n. 24, p. 2325-2335, 2015. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01127483/full>. Acesso em: 30 julho 2019.

20. PIETZSCH, Jan B. Cost-Effectiveness of Endobronchial Valve Therapy for Severe Emphysema: A Model-Based Projection Based on the VENT Study, **Respiration**, v. 88, n. 5, p. 389-398, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277549>. Acesso em: 30 julho 2019.

21. WOOD, Douglas E. et al. The IBV Valve Trial A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial of Endobronchial Therapy for Severe Emphysema, **J Bronchology Interv Pulmonol**. v. 21, n. 4, p. 288-297, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25321447>. Acesso em: 30 julho 2019.

22. HERTH, Felix J.F. et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort, **Eur Respir J.**, v. 39, n. 6, p. 1334-1342, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282552>. Acesso em: 15 julho 2019.

23. SCIURBA, Frank C. et al. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema, **N Engl J Med**; v. 21, n. 363, p.1233-1244, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860505/> Acesso em: 30 julho 2019.

24. STRANGE, Charlie, et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction, **BMC Pulmonary Medicine**, n. 7, p. 10, 2007. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/7/10> Acesso em: 30 julho 2019.

25. HUTCHINSON, Christoph T., ZAPPETTI, Dana. The IMPACT of Endobronchial Valve Therapy for Patients With Severe Homogenous Emphysema, **Clin Pulm Med** ; v.24, n. 2, p. 92., 2017. Disponível em:

26. BARUA, Anupama et al. Do endobronchial valves improve outcomes in patients with emphysema?, **Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery**; v. 15, p. 1072–1076, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945849/> Acesso em: 30 julho 2019.

27. THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE ([NICE](https://www.nice.org.uk)), disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg600/chapter/1-Recommendations> Acesso

em: 21 jul. 2019.

8. REFERÊNCIAS COMPLEMENTARES

- i. FORUM OF INTERNATIONAL RESPIRATORY SOCIETIES. The Global Impact of Respiratory Disease Disponível em: [https://www.who.int/gard/publications/The Global Impact of Respiratory Disease POR.pdf](https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease_POR.pdf). Acesso em 02 jul.2019

- ii. [SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA \(SBPT\)](http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple_124_40_dpoc_completo_fi_nalimpresso.pdf) Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple_124_40_dpoc_completo_fi_nalimpresso.pdf. Acesso em: 05 julho 2019.

- iii. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2013. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>. Acesso em 30 jul 2019.