

Artigo original

## Tratamento Endoscópico do Enfisema: uma Atualização

### Bronchoscopic Treatment of Emphysema: an Update

Hugo G. Oliveira<sup>1,2</sup>, Silvia M. Oliveira<sup>2</sup>, Amarilio V. Macedo Neto<sup>1,2</sup>

#### RESUMO

O objetivo desta revisão foi apresentar uma atualização das alternativas endoscópicas utilizadas no tratamento do enfisema pulmonar.

Os mecanismos bloqueadores de fluxo (válvulas) permanecem como os únicos dispositivos aprovados para uso clínico no tratamento do enfisema pulmonar na América do Sul. A válvula endobrônquica Zephyr® representa o método broncoscópico para o tratamento do enfisema mais bem estudado até o momento, e seu uso clínico está autorizado em diversos países da Europa, Ásia e América do Sul. A válvula IBV® obteve aprovação para uso no tratamento de fuga aérea prolongada nos EUA. Os critérios mais frequentemente analisados na indicação de tratamento endoscópico, além dos aspectos clínicos, incluem o aprisionamento dinâmico, a heterogeneidade e a ventilação colateral, em especial, a passagem de ar através das cissuras interlobares. Atualmente, há *softwares* que permitem a medida precisa da heterogeneidade e da integridade da cissura.

Os resultados obtidos em diversas séries de casos e alguns ensaios randomizados têm trazido nova luz ao entendimento da fisiopatologia dessa doença. No entanto, ainda há necessidade de mais estudos randomizados utilizando o conhecimento adquirido até o momento.

**Descritores:** Endoscopia; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema.

#### ABSTRACT

The objective of this review is to present an update on endoscopic alternatives for the treatment of emphysema.

One-way endobronchial valves continue to be the only devices approved for clinical use in the treatment of emphysema in South America. The use of the Zephyr® endobronchial valve is currently the most widely studied bronchoscopic method for treatment of emphysema and has been approved for clinical use in several countries in Europe, Asia, and South America. Another valve, the IBV® valve, has been approved for use in the treatment of persistent air leaks in the United States. In addition to clinical features, the criteria most often analyzed for indicating endoscopic treatment are dynamic hyperinflation, heterogeneity, and collateral ventilation, especially the passage of air through the interlobar fissures. Currently, there is software capable of accurately measuring heterogeneity and fissure integrity.

The results obtained in various case series and certain randomized trials have shed new light on the pathophysiology of emphysema. However, additional randomized trials using the knowledge gained thus far are warranted in order to further evaluate this procedure.

**Keywords:** Endoscopy; Pulmonary disease, chronic obstructive; Emphysema.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Hugo Goulart de Oliveira. Rua Ramiro Barcelos, 910, sala 203, CEP: 90035-001, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel/fax: 55 51 3085-7470. E-mail: hugo@hugooliveira.org.

## INTRUDUÇÃO

A DPOC é atualmente o problema respiratório mais importante de amplitude mundial, e seu impacto e prevalência devem crescer ainda mais nos próximos anos (1). Diferentemente de outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, como a bronquite e a asma, que afetam principalmente as vias aéreas (2), o enfisema decorre da destruição irreversível do tecido alveolar, conforme descrição apresentada em 2011 em uma publicação neste periódico (3).

A hiperinsuflação é a característica cardinal do enfisema pulmonar e o fator determinante da obstrução ao fluxo aéreo, limitação ao exercício e dispneia (4,5). De modo geral, há grande aumento do esforço respiratório (2) e marcante perda de qualidade de vida nos pacientes afetados.

A percepção de um descompasso entre o tamanho da caixa torácica e o volume do pulmão no enfisema não é nova. Ao longo das últimas décadas, diversos procedimentos foram propostos na tentativa de contribuir para a melhoria funcional do paciente com enfisema, como costoverectomia, cirurgia redutora de volume pulmonar e transplante de pulmão (3). A bulectomia, que consiste na ressecção de bolhas do enfisema para permitir a reexpansão de tecido adjacente funcional, ainda desempenha um papel importante no tratamento do enfisema (6).

Desde 2001, muitas técnicas de aplicação broncoscópica têm sido testadas e os resultados mostram-se promissores. A seguir, apresentamos uma atualização acerca do conhecimento disponível quanto ao uso da técnica endoscópica para o tratamento do enfisema pulmonar.

## TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

### **AeriSeal® System**

O sistema AeriSeal® é comercializado pela Aeris Therapeutics (Woburn, MA, EUA; [www.aerist.com](http://www.aerist.com)). É um método irreversível, que causa uma redução biológica de volume pulmonar mediante a aplicação de líquido e espuma depositados via broncoscópico flexível, promovendo um processo inflamatório com destruição do epitélio, inflamação dos espaços alveolares, obstrução das vias aéreas, atelectasia absorviva e consequente remodelamento. Com a cicatrização, ocorre a redução do volume pulmonar em 6-8 semanas (7).

Estudado há mais de 10 anos, com diversas séries de casos publicadas, o método tem aprovação para uso clínico na Europa (*CE Mark*) e encontra-se em avaliação em um ensaio clínico randomizado americano e europeu, conhecido como *Aspire Clinical Study* (<http://www.aspireclinicalstudy.com>).

### **Zephyr® endobronchial valve**

A válvula endobrônquica Zephyr® é comercializada pela PulmonX (Redwood City, CA, EUA; <http://www.pulmonx.com/en/home2>) e, mais recentemente, também em Neuchâtel, Suíça (Figura 1).

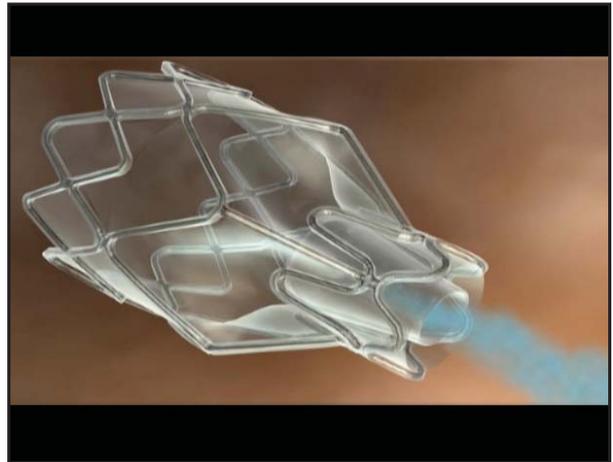


Figura 1 - Válvula Zephyr® (PulmonX, Redwood City, CA, EUA).

A válvula endobrônquica Zephyr consiste em uma base de nitinol (níquel-titânio) autoexpansível. Uma membrana de silicone recobre o nitinol e oclui a porção mais proximal, criando uma estrutura em forma de válvula com um fluxo unidirecional em forma de "bico de pato". É aplicada nos brônquios segmentares por um sistema de entrega utilizando-se um broncoscópico flexível com um canal de 2,8 mm ou maior. A possibilidade de remoção da válvula mesmo após vários anos faz com que seja distinguida pela sua reversibilidade. Atualmente, existem dois tamanhos que permitem ocluir brônquios com diâmetros de 4,0-8,5 mm.

Com inúmeras publicações desde 2001 e dois ensaios randomizados (VENT EUA e Europeu), as válvulas Zephyr representam o método broncoscópico para o tratamento do enfisema mais bem estudado até o momento e estão autorizadas para seu uso clínico na Europa (*CE Mark*), Arábia Saudita, Argentina (em 2013), Austrália, Brasil, China, Colômbia, Coreia do Sul, Dinamarca, Emirados Árabes Unidos, Finlândia, Hong Kong, Irlanda, Israel, Malásia, Nova Zelândia, Noruega, República Checa, Singapura, Tailândia e Turquia.

No Brasil, nosso grupo participou de um estudo fase II iniciado em junho de 2002, e, desde agosto de 2008, a válvula Zephyr encontra-se devidamente registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Também foi desenvolvido um equipamento que utiliza um cateter específico para a avaliação da ventilação colateral (Chartis System; PulmonX). Recentemente, foi publicada uma série de 60 casos tratados com exclusão lobar (procedimento no qual todos os segmentos do lobo alvo são ocluídos por válvulas) e avaliados previamente com o sistema Chartis (Figura 2), apresentando resultados favoráveis em relação ao uso desse sistema (8). Em agosto de 2012, a PulmonX obteve a aprovação para um novo ensaio randomizado incorporando o sistema Chartis.

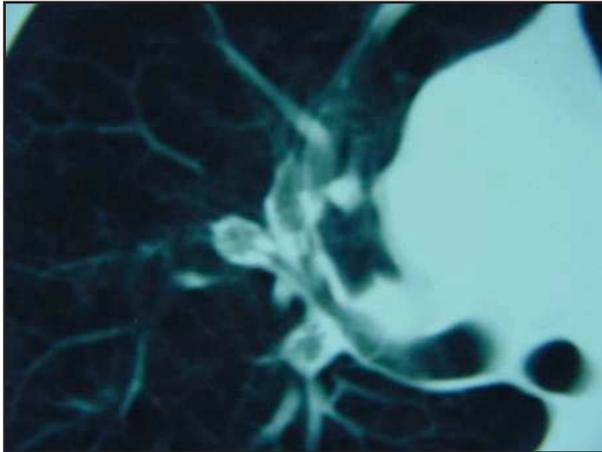


Figura 2 - Corte axial de TC mostrando três válvulas isolando o lobo superior direito.

### **IBV valve system**

O IBV *valve system* é comercializado pela Spiration, adquirida pela Olympus Corporation (Tóquio, Japão) em julho de 2010.

O sistema é composto por uma estrutura auto-expansível de nitinol com âncoras distais que fixam a válvula no local de implante. Proximalmente, há uma membrana de poliuretano que sela a via aérea em sentido unidirecional. Uma haste em posição central possibilita o reposicionamento ou mesmo a remoção da válvula. Existem três modelos que permitem tratar brônquios com diâmetros de 4-9 mm. Os dados disponíveis são limitados a um estudo piloto com 98 pacientes tratados bilateralmente e um ensaio randomizado controlado com 73 pacientes (9,10). A empresa obteve aprovação para o uso dos dispositivos no tratamento de fuga aérea prolongada nos EUA.

### **InterVapor™ System**

O sistema InterVapor™ (Figura 3) é comercializado pela UpTake Medical (Tustin, CA, EUA; <http://www.uptakemedical.com>).

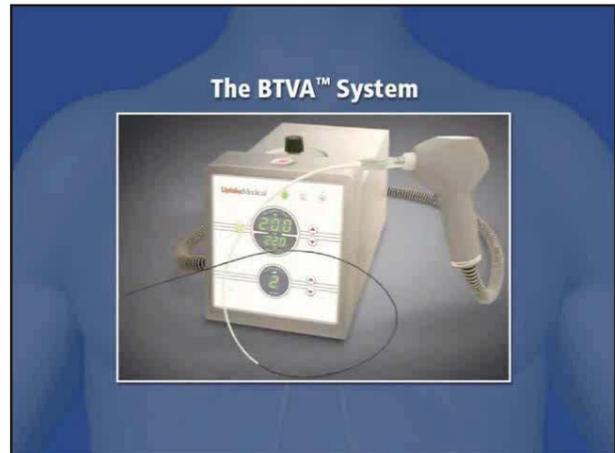
Ele consiste na aplicação de uma dose controlada de vapor a 100°C em segmentos alvo do pulmão utilizando um cateter com balão inserido no canal de um broncoscópio flexível. A dose de calor é calculada com base na quantidade (em gramas) de tecido pulmonar a partir de um programa de imagem obtido em TC do tórax. Após um período de resposta inflamatória, é possível esperar uma fase cicatricial com consequente redução de volume pulmonar.

### **RePneu® Lung Volume Reduction Coil (LVRC™)**

O produto LVRC™ (Figura 4) é comercializado pela PneumRx Inc. (Mountain View, CA, EUA; <http://www.pneumrx.com>).

Espirais de nitinol com 10-20 cm de comprimento são implantados na via aérea. Esses espirais são moldados em um aplicador que passa pelo canal de um broncoscópio flexível e são aplicados em pacientes sob se-

dação profunda e intubados com controle radioscópico. Depois de implantados, é removida a capa que os mantém em posição retificada, fazendo com que os espirais assumam a sua forma original e promovam a retração do parênquima pulmonar. Usualmente são aplicados até 10 dispositivos em cada lado. A aplicação clínica é destinada a pacientes com enfisema homogêneo ou heterogêneo, e a presença de ventilação colateral não afeta o seu funcionamento. A redução máxima do volume pulmonar acontece entre 2 e 4 semanas.



BTVA: bronchoscopic thermal vapor ablation.

Figura 3 - InterVapor™ (UpTake Medical, Tustin, CA, EUA).

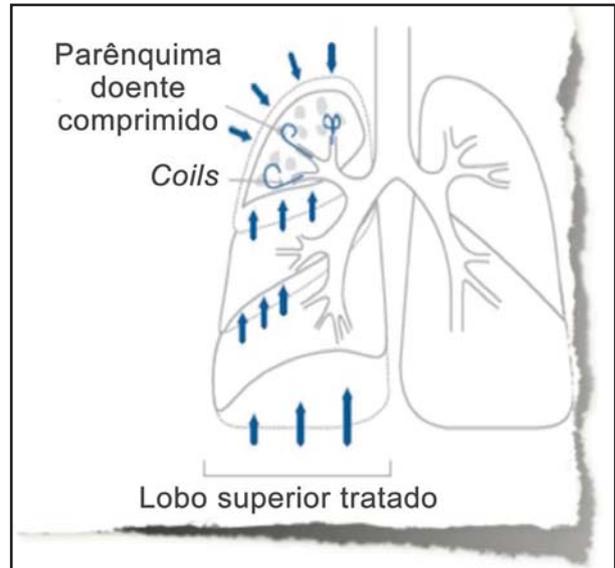


Figura 4 - Mecanismo de tratamento com coil.

Aprovado para comercialização na Europa (CE Mark), recentemente obteve aprovação para um ensaio randomizado americano, denominado estudo RE-NEW (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01608490).

### **CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DE PACIENTES**

#### **Avaliação clínica**

Inicialmente, deve-se definir qual o real mecanismo de limitação apresentado pelo paciente. Nes-

se sentido, é importante o uso racional dos métodos diagnósticos disponíveis para a definição do aprisionamento de ar como o responsável pela limitação física e dispneia. A DPOC, sendo uma doença sistêmica, encontra-se geralmente associada a outras doenças que determinam sintomas comuns, como estenose de via aérea, hipertensão arterial pulmonar, colapso/malácia de via aérea, insuficiência cardíaca e asma, entre outros fatores limitantes. Na avaliação inicial, também é fundamental assegurar que o paciente esteja efetivamente recebendo o tratamento padrão conforme os consensos atuais. Entre as características que favorecem o tratamento endoscópico estão pacientes com menor doença inflamatória de via aérea (menor produção de escarro, pouco exacerbador e sem muitos episódios de infecção respiratória). A hiper-reatividade brônquica está associada à maior frequência de exacerbações após o implante de válvulas endobrônquicas.

#### **Crítérios de indicação da redução de volume pulmonar Inclusão**

- Diagnóstico de enfisema pulmonar com dispneia para tarefas usuais.
- Exames de função pulmonar:
  - Capacidade pulmonar total > 100% do previsto
  - Volume residual > 150% do previsto
  - VEF<sub>1</sub> < 45%
- Consentimento esclarecido assinado (por tratar-se de um procedimento ainda em avaliação). Sugerimos oferecer ao paciente um documento elaborado pelo *National Institute for Clinical Excellence* para o esclarecimento da população leiga e de pacientes (11,12).

#### **Contraindicação relativa**

- Infecções respiratórias recorrentes com > 1 intercorrência no último ano
- Hipersecreção com produção de > 20 mL de escarro diário
- Cardiopatia isquêmica instável
- Arritmias
- Doença sistêmica ou neoplasia com prognóstico de sobrevida < 3 anos

#### **Contraindicação absoluta**

- Profissional sem experiência ou não treinado em procedimento broncoscópico
- Bronquiectasias difusas

A idade avançada não é contraindicação. Nosso grupo já implantou válvulas em um paciente com 88 anos, sem intercorrências.

A deficiência de alfa-1 antitripsina era considerada uma contraindicação, mas após resultados com vários tratamentos nessa população, esses pacientes foram incluídos. Foi recentemente alterada a bula das válvulas Zephyr para a inclusão dessa indicação no mercado europeu (*CE Mark*).

Fumantes ativos não devem ser incluídos em protocolos de pesquisa.

É recomendável que todos os tratamentos sejam realizados sob um protocolo aprovado pelos comitês de ética em pesquisa dos hospitais.

#### **Heterogeneidade**

A redução de volume pulmonar repousa na lógica de selecionar áreas alvo mais danificadas, mantendo funcionantes as áreas menos atingidas pela doença. Essa diferença de distribuição do enfisema no pulmão é chamada de heterogeneidade, podendo ser classificada entre lobos ou mesmo segmentos.

Um estudo demonstrou que pacientes com enfisema heterogêneo predominantemente em lobos superiores e baixa carga de exercício apresentavam desempenho melhor que o do grupo controle. Naquele estudo, foi utilizada uma avaliação subjetiva de enfisema, categorizada em cinco escalas (13).

O avanço da computação gráfica e dos métodos de imagem possibilitou uma medida muito mais exata da intensidade do enfisema, utilizando a densidade média do parênquima pulmonar em unidades Hounsfield (UH). A tendência atual é considerar o parênquima pulmonar com densidade < -950 UH inútil do ponto de vista funcional para hematose. Uma das maneiras de medir a heterogeneidade (utilizada pelo nosso grupo) é calcular a diferença em pontos percentuais entre o parênquima a ser tratado (excluído funcionalmente) e o parênquima restante do pulmão homolateral (Figura 5). Utilizamos para isso o programa da VIDA Diagnostics Inc. (Coralville, IA, EUA).

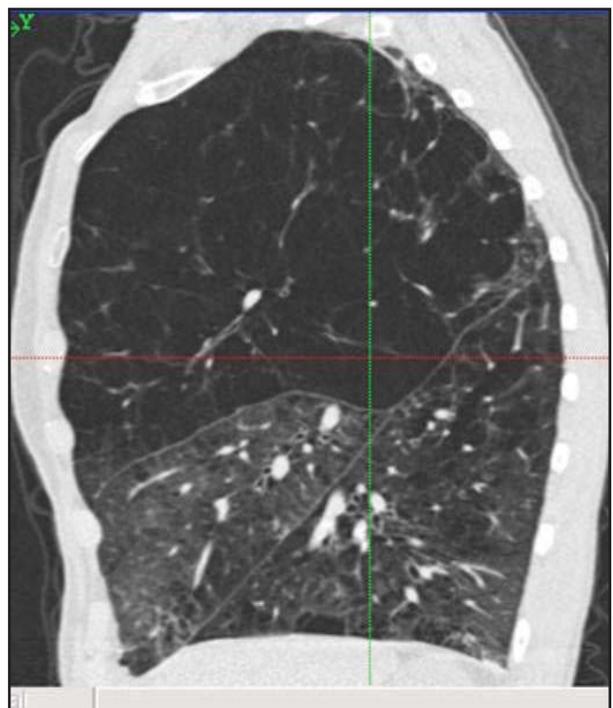


Figura 5 - Corte sagital de TC evidenciando enfisema quase exclusivamente em lobo superior direito.

O método de redução de volume por aplicação de vapor (InterVapor™) utiliza uma sistemática diferente, baseada no peso do parênquima pulmonar em gramas. A heterogeneidade é caracterizada quando há mais de 20% de tecido pulmonar (em g) no parênquima remanescente (não tratado).

### **Ventilação colateral**

A ventilação colateral, em especial entre cissuras interlobares, emergiu como o fator mais importante na seleção do método endoscópico a ser utilizado e no prognóstico a partir do tratamento com base nos resultados dos ensaios randomizados americano e europeu com as válvulas Zephyr (VENT Trial). Sabe-se que a ventilação colateral pode assumir um papel preponderante na ventilação alveolar, até mesmo mais importante que a ventilação através da via axial em algumas áreas do pulmão. Nos estudos iniciais com os *spigots* (Watanabe), alguns pacientes desenvolveram pneumotórax por hiperinsuflação de áreas ocluídas justamente em decorrência do fluxo de ar a partir da ventilação colateral. Os resultados do VENT Trial nos permitiram entender mais claramente o impacto da ventilação colateral e a sua importância na redução de volume (14).

### **Sistema Chartis**

Freitag desenvolveu um método que permite medir a resistência da ventilação colateral utilizando um cateter com balão acoplado a um sensor de fluxo e pressão (sistema Chartis; PulmonX). Testado em um estudo clínico com 60 pacientes tratados com válvulas endobrônquicas Zephyr (PulmonX), utilizando estratégia de exclusão lobar e avaliados previamente com aquele sistema, os resultados demonstraram que os pacientes com ventilação colateral negativa, conforme a avaliação do sistema Chartis, apresentaram desempenho muito superior em relação a redução de volume e melhora dos parâmetros funcionais respiratórios comparativamente aos pacientes com ventilação colateral positiva (8).

### **Análise de cissura por software**

Em uma série de casos com 18 pacientes (20 pulmões) (15), a integridade da cissura foi determinada utilizando-se o *software* Apollo (VIDA Diagnostics). Os resultados demonstraram que a maior integridade da cissura esteve correlacionada a uma maior redução do volume pulmonar. Como vantagens desse método, destacam-se o caráter não invasivo e a contribuição para o planejamento do tratamento, evitando o tratamento de lobos com integridade de cissura < 75%.

### **Resposta terapêutica**

Ingenito et al. (16) descreveram um panorama muito preciso de quatro padrões de resposta terapêutica que podemos esperar após o tratamento endos-

cópico utilizando os diversos métodos. Naquela descrição, é possível prever padrões de melhora baseados na capacidade de exercício, volumes, recolhimento elástico e fluxos expiratórios. Na resposta terapêutica ideal, observamos redução dos volumes com melhora dos fluxos respiratórios, a exemplo do que acontece na cirurgia redutora de volume pulmonar.

### **SELEÇÃO DE MÉTODO ENDOSCÓPICO**

A avaliação clínica associada aos recursos de avaliação funcional e de imagem de tórax permite uma melhor definição do método de escolha para o tratamento endoscópico do enfisema.

A utilização de *coils*, vapor ou cola biológica demonstrou um desempenho semelhante nos grupos com ventilação colateral positiva/cissura incompleta e ventilação colateral negativa/cissura completa (17,18).

A presença e a intensidade da heterogeneidade permanecem como um indicador prognóstico de resposta ao tratamento endoscópico, independentemente do método utilizado. A válvula endobrônquica continua como uma opção reversível, segura e com resultados comprovados em pacientes adequadamente selecionados.

### **BRONCOSCOPIA VIRTUAL**

Embora não amplamente utilizada, a broncoscopia virtual (19) tem um papel extremamente importante no planejamento do tratamento endoscópico do enfisema, diminuindo consideravelmente o tempo do procedimento, um fator crucial para pacientes tão doentes quanto os que normalmente são submetidos ao tratamento endoscópico. Além disso, o planejamento permite uma maior racionalização pela seleção exata dos locais de implantação. Apesar de haver poucos relatos positivos a respeito da utilização dessa ferramenta na literatura, nosso grupo possui larga experiência com a utilização do *software* VIDA (VIDA Diagnostics), que reproduz a anatomia traqueobrônquica a partir de imagens tomográficas. Esse programa produz resultados bastante precisos, embora tenha como limitação a necessidade de treinamento de um operador para capacitá-lo a interpretar a árvore traqueobrônquica e a fazer as correções necessárias na interpretação fornecida pelo programa (3).

### **TRATAMENTO DE BOLHA GIGANTE**

Considerada uma abordagem relativamente nova, a observação endoscópica tem sido testada inicialmente em pacientes com risco cirúrgico elevado. Santini et al. (20) descreveram os resultados de 9 pacientes com bolhas gigantes, sem condições clínicas para cirurgia, tratados ao longo de 3 anos com válvulas endobrônquicas unidirecionais Zephyr (PulmonX). Os pacientes apresentavam comprometimento funcional severo e obtiveram respostas muito significativas após a identificação e o tratamento com válvulas do(s) brônquio(s) relacionado(s) às bolhas.

## FUGA AÉREA PROLONGADA

Na conferência da *American Thoracic Society* de 2005, foram mostrados os resultados obtidos com o uso de uma válvula Emphasys clássica no tratamento de uma fístula prolongada em um paciente em pós-operatório de ressecção de aspergiloma, realizada com sucesso em 2003.

Em nosso núcleo de tratamento do enfisema, temos cinco casos tratados com sucesso — seqüela de tuberculose pulmonar, secundário a toracocentese por quilotórax, dois casos de ruptura de bolha enfisematosa e um caso de pós-ressecção pulmonar parcial.

Travaine et al. (21), em uma série multicêntrica de 40 pacientes com fístula prolongada, demonstraram que o uso da válvula endobronquial foi uma intervenção não cirúrgica eficaz e minimamente invasiva nesses pacientes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico clínico correto (aprisionamento de ar decorrente de enfisema) é fundamental para a indicação dos métodos endoscópicos. A adequa-

da avaliação dos pacientes contempla os métodos de imagem para a avaliação do enfisema (distribuição/heterogeneidade), integridade da cissura e da anatomia das vias aéreas. Os *softwares* modernos permitem a medida precisa da heterogeneidade. A ventilação colateral pode ser estimada pela avaliação visual das cissuras, pela medida da integridade da cissura por computador ou mesmo pela avaliação funcional através da medida de pressões e fluxos na via aérea.

O tratamento com válvulas unidirecionais tem se mostrado um método seguro e reversível. A redução de volume pode ocorrer quando a área de pulmão tratada apresenta alta resistência na ventilação colateral e, nessa situação, é o método de eleição. Exceto em situações muito específicas (por exemplo, bolha), o tratamento de eleição é a exclusão lobar.

A utilização de cola biológica, vapor ou *coils* não depende da ventilação colateral, podendo ser os métodos de escolha nos pacientes que apresentam essa situação.

## REFERÊNCIAS

1. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr., Becker A, Zar HJ, Sly PD, Et Al. Global Strategy For The Diagnosis And Management Of Asthma In Children 5 Years And Younger. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(1):1-17.
2. Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* 2010;79(1):5-13.
3. De Oliveira HG, De Oliveira SM, Vieira De Macedo-Neto A. Tratamento Endoscópico Do Enfisema. *Pulmão RJ* 2011;20(2):2-7.
4. Asia Pacific CRG. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease Strategy For The Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Asia-Pacific Perspective. *Respirology* 2005;10(1):9-17.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global Burden Of COPD: Systematic Review And Meta-Analysis. *Eur Respir J* 2006;28(3):523-32.
6. Deslauriers JL, P. Emphysema Of The Lung And Lung Volume Reduction Operations. In: Shields TWL, Joseph; Ponn, Ronald B.; Rusch, Valerie W., Editor. *General Thoracic Surgery*. I. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.
7. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R, Et Al. Biological Lung Volume Reduction: A New Bronchoscopic Therapy For Advanced Emphysema. *Chest* 2007;131(4):1108-13.
8. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Et Al. Radiological And Clinical Outcomes Of Using Chartis To Plan Endobronchial Valve Treatment. *Eur Respir J* 2013;41(2):302-8.
9. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Et Al. Multicentre European Study For The Treatment Of Advanced Emphysema With Bronchial Valves. *Eur Respir J* 2012;39(6):1319-25.
10. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment Of Heterogeneous Emphysema Using The Spiration IBV Valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19(2):247-53, Ix-X.
11. National Institute For Health And Clinical Excellence. Interventional Procedure Overview Of Bronchoscopic Lung Volume Reduction With Airway Valves For Advanced Emphysema. London: NICE; 2009.
12. National Institute For Health And Clinical Excellence. Bronchoscopic Lung Volume Reduction With Airway Valves For Advanced Emphysema. Interventional Procedure Guidance 318. London: NICE; 2009.
13. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Et Al. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery With Medical Therapy For Severe Emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73.
14. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Et Al. A Randomized Study Of Endobronchial Valves For Advanced Emphysema. *N Engl J Med* 2010;363(13):1233-44.
15. De Oliveira HG, Rambo RR, Macedo-Neto AV, Yin Y. Fissure Integrity As A Non-Invasive Method To Predict Volume Reduction In Endobronchial Valve Treatment Of Emphysema [Abstract]. Philadelphia: ATS, 2013.
16. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic Lung Volume Reduction In Severe Emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(4):454-60.
17. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos D-J, Ficker J, F R, Schmidt B, Et Al. Study Of The Use Of Chartis® Pulmonary Assessment System To Optimize Subject Selection For Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR) - Results And Subgroup Analysis. *Chest* 2011;140(4):546A.
18. Magnussen H, Kramer MR, Kirsten AM, Marquette C, Valipour A, Stanzel F, Et Al. Effect Of Fissure Integrity On Lung Volume Reduction Using A Polymer Sealant In Advanced Emphysema. *Thorax* 2012;67(4):302-8.
19. Ferguson JS, McLennan G. Virtual Bronchoscopy. *Proc*

- Am Thorac Soc 2005;2(6):488-91, 504-5.
20. Santini M, Fiorelli A, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Messina G, Laperuta P. Endobronchial Treatment Of Giant Emphysematous Bullae With One-Way Valves: A New Approach For Surgically Unfit Patients. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40(6):1425-31.
  21. Travaline JM, Mckenna RJ, Jr., De Giacomo T, Venuta F, Hazelrigg SR, Boomer M, Et Al. Treatment Of Persistent Pulmonary Air Leaks Using Endobronchial Valves. Chest 2009;136(2):355-60.