

Artigo

Tratamento do enfisema pulmonar avançado: Cirurgia redutora de volume pulmonar ou broncoscopia?

Treatment of advanced lung emphysema: Surgery or bronchoscopy?

Daniel Sammartino Brandão¹

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma grande causa de morbidade e mortalidade. O enfisema pulmonar, uma das formas clínicas da DPOC, se caracteriza pelo desenvolvimento progressivo de aprisionamento aéreo, alterações da arquitetura alveolar e hiperinsuflação pulmonar. Sua história natural é a evolução para doença pulmonar terminal e necessidade de transplante pulmonar.

Entretanto, sabe-se que uma redução da hiperinsuflação pulmonar é capaz de reestabelecer algumas das propriedades mecânicas do sistema respiratório e assim melhorar os volumes e a função pulmonar destes pacientes, com melhora da qualidade de vida e sobrevida.

Há pelo menos duas formas de tratamento invasivo, baseadas nestes princípios fisiopatológicos, disponíveis na prática clínica: a cirurgia redutora do volume pulmonar (CRVP) e a redução volumétrica endoscópica (RVE). Desta forma, este artigo abordará os aspectos relacionados ao emprego da CRVP e da RVE, de modo a discutir as evidências que sustentam o uso destas técnicas no tratamento do enfisema pulmonar avançado, bem como suas limitações.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality. Pulmonary emphysema, one of the clinical pictures of COPD, is characterized by progressive development of air trapping, changes in alveolar architecture and lung hyperinflation. Its natural history is progression to end-stage lung disease and need for lung transplantation.

However, it is known that a reduction of lung hyperinflation can restore some of the mechanical properties of the respiratory system, and thus improve the volumes and pulmonary function in these patients, with improvement in their quality of life and survival.

There are at least two available forms in clinical practice of invasive treatment based on these pathophysiologic principles: Lung volume reduction surgery (LVRS) and endoscopic volume reduction (EVR). Thus, this article will address aspects related to the use of LVRS and RVE in order to discuss the evidence supporting the use of these techniques in the treatment of advanced pulmonary emphysema, as well as its limitations.

Keywords: Pulmonary emphysema; Therapeutics; Quality of life

1 - Cirurgião Torácico do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) SES-DF / Cirurgião Torácico da Clínica de Cirurgia Torácica de Brasília – CCTB / Mestre em Cirurgia Torácica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro / Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica – SBCT

Endereço para correspondência: Daniel Sammartino Brandão - SQN 313, bloco B, Ap 104, Asa Norte, Brasília, DF - CEP 70766-020 - Telefone: +5561 30327599 / 99999105

Email: sammartinodb@hotmail.com

Introdução

O enfisema pulmonar é uma forma clínica de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), secundário a processo inflamatório crônico nas vias aéreas¹, frequentemente relacionado ao tabagismo, e que representa grande causa de mortalidade em todo mundo.

Projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que em 2030 a DPOC poderá se tornar a terceira causa de morte global, sendo que cerca de 90% dos óbitos por DPOC no mundo se concentram nos países em desenvolvimento, onde a mortalidade por outras causas vem caindo e a prevalência do tabagismo aumentando².

O tratamento clínico medicamentoso, a cessação do tabagismo e a reabilitação pulmonar podem melhorar a qualidade de vida, mas não evitam a progressão do enfisema². Assim, na doença avançada, restam apenas o transplante pulmonar e a cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP) como opções terapêuticas capazes de melhorar a capacidade funcional, a qualidade de vida e sobrevida destes pacientes.

Nas últimas décadas, com o advento das técnicas minimamente invasivas e da possibilidade de intervenções endoscópicas endobrônquicas, surgiram variações destas modalidades de tratamento, que oferecem resultados promissores e menor morbidade, mas que ainda necessitam da prova do tempo para serem incorporados definitivamente como opções efetivas de tratamento do enfisema terminal.

Cirurgia Redutora de Volume Pulmonar

A cirurgia redutora de volume pulmonar (CRVP) foi proposta na década de 50 por Otto Brantigan, que considerou a hiperinsuflação pulmonar e a deformação da caixa torácica como fatores principais da fisiopatologia do enfisema pulmonar³. Dessa forma, afirmava que a ressecção de parte dos pulmões, chamada de "pneumectomia", restauraria a mecânica da caixa torácica por reduzir o volume pulmonar e reposicionar a parede torácica e o diafragma, melhorando assim os sintomas. Na época, a mortalidade cirúrgica da CRVP era alta, entre 15 e 20%, e muitos argumentavam que a ressecção de tecido pulmonar em pacientes com função pulmonar limitada poderia piorar o quadro de dispneia⁴.

Apenas nos anos 90 a CRVP voltou a ser considerada uma opção para o tratamento do enfisema pulmonar. Cooper, em 1995, publicou a primeira série de 20 pacientes operados por esternotomia mediana e ressecção bilateral de 20 a 30% do volume de cada pulmão, prefe-

rencialmente nos lobos superiores ou em áreas de maior concentração de enfisema⁵. Os resultados deste estudo mostraram grande ganho de função pulmonar e melhora da qualidade de vida, porém o seguimento pós-operatório médio de seis meses não permitia ainda observar ganho de sobrevida.

Nos anos subsequentes a CRVP se popularizou e, conseqüentemente, um grande número de pacientes com enfisema pulmonar foi submetido ao procedimento⁶. Percebeu-se que a sobrevida aumentava e que os ganhos de função pulmonar permaneciam por cerca de dois anos, quando então a doença voltava a progredir⁷. Ainda, cada vez mais pacientes com enfisema homogêneo e com pior condição clínica receberam a cirurgia como forma de protelar a realização de transplante pulmonar.

Entre 1997 e 2002 foi conduzido um grande ensaio clínico multicêntrico, o *National Emphysema Treatment Trial* (NETT), cujos resultados foram publicados em 2003⁸. O estudo comparou a CRVP com o tratamento clínico, de modo a verificar a efetividade do tratamento cirúrgico por meio da CRVP. Os resultados sugeriram que a CRVP deveria ser reservada aos pacientes com enfisema heterogêneo e baixa capacidade de exercício, pois esse subgrupo apresentou melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida. Nos demais grupos não havia vantagem aparente da CRVP sobre o tratamento clínico, sendo que no subgrupo de enfisema homogêneo e DLCO abaixo de 20%, a mortalidade era alta e a cirurgia estava contraindicada⁷.

Após esta publicação, o entusiasmo com o procedimento diminuiu e apenas uma pequena parcela dos pacientes com enfisema, aproximadamente 15%, passou a ser considerada candidata à cirurgia⁹. Mas o NETT foi alvo de muitas críticas e muitos grupos continuaram a defender a realização do procedimento também para pacientes com enfisema não heterogêneo, com resultados superiores à reabilitação pulmonar exclusiva^{10,11}. Ainda, uma melhor comprovação das alterações mecânicas provocadas pelo aumento do volume residual e sua melhora com a CRVP deu ainda mais consistência à indicação da cirurgia¹². Por fim, a incorporação cada vez maior das técnicas minimamente invasivas fez com que a CRVP passasse a ser realizada com menor morbidade para os pacientes¹³ (**Tabela 1**).

Tabela 1. Paciente ideal para cirurgia redutora

• Paciente sintomático mesmo após reabilitação pulmonar
• Enfisema heterogêneo, predominando nos lobos superiores
• VEF 1 entre 25 a 45% do previsto
• DLCO entre 20% e 80% do previsto
• Volume residual (VR) acima de 150% do previsto
• PaO ₂ >45 mmHg, PaCo ₂ <60 mmHg
Obs: Pacientes com DLCO <20% e enfisema homogêneo tem contraindicação à cirurgia devido a mortalidade elevada ⁸

Na maior meta-análise realizada sobre o tema foram revistos nove ensaios clínicos comparando a CRVP com a reabilitação pulmonar¹⁴. A conclusão desse trabalho sugere que a CRVP oferece resultados superiores à reabilitação pulmonar ao final do primeiro ano da intervenção. Isso ocorre com as trocas gasosas, capacidade de exercício, qualidade de vida e sobrevida. Entretanto, a mortalidade do grupo cirúrgico nos primeiros 3 meses foi maior, e estava diretamente relacionada ao procedimento e suas complicações.

A análise de sobrevida em longo prazo dos pacientes submetidos à CRVP, quando comparados à reabilitação pulmonar, mostra-se francamente favorável a cirurgia⁶. Uma recente análise retrospectiva de pacientes com acompanhamento mínimo de dois anos, alocados em um ensaio clínico, mostrou que os pacientes randomizados para CRVP apresentavam uma mortalidade 20% menor do que o grupo de reabilitação¹⁵.

Redução volumétrica endoscópica (RVE)

O principal fator contrário a uma maior indicação da CRVP em pacientes com enfisema é a mortalidade relacionada ao tratamento cirúrgico. Desta forma, a possibilidade de obtenção dos mesmos benefícios da CRVP por técnicas endoscópicas, possivelmente reversíveis e feitas ambulatorialmente, se tornou um objeto de pesquisa em todo o mundo ao longo dos últimos 15 anos. Há pelo menos três técnicas de RVE, todas baseadas no mesmo princípio de reduzir o volume residual e melhorar a mecânica do sistema respiratório: o uso de bloqueadores ou válvulas unidirecionais posicionados no brônquio do lobo ou segmento a ser tratado; o uso de substâncias ou dispositivos que atuem no parênquima pulmonar, obliterando-o ou reduzindo mecanicamente o seu volume; e a criação de vias artificiais extra-anatômicas.

O uso de válvulas unidirecionais tem sido a principal linha de pesquisa da RVE. As válvulas são posicionadas nos brônquios segmentares ou lobares. Seu objetivo é permitir a saída de ar e secreções dos lobos ou segmentos hiperinsuflados, enquanto evita a hiperinsuflação.

Uma publicação com 98 pacientes tratados mostrou melhora do volume expiratório e do teste de caminhada após 90 dias de implante¹⁶. Entretanto ocorreram complicações para sete pacientes (pneumotórax e fístula) e um óbito. Foi observado também neste estudo que, devido à presença de ventilação colateral, o bloqueio lobar foi superior ao uso de válvulas segmentares.

Em 2010 foram publicados os resultados de um grande ensaio clínico com 321 pacientes, no qual 220 receberam válvulas e os demais receberam tratamento

clínico¹⁷. Em três meses, os ganhos de função pulmonar e no teste de caminhada foram pequenos, enquanto que em 12 meses, a incidência de complicações como pneumonia, hemoptise e exacerbações do DPOC foram mais comuns no grupo submetido ao implante de válvulas.

A técnica de aplicação de selantes é realizada por meio da injeção endobrônquica de colas biológicas. Os trabalhos iniciais foram feitos em modelos animais de enfisema^{18,19} e mostraram que era possível obter redução dos volumes pulmonares com essa técnica e que, após alguns meses, havia formação de cicatrizes nas áreas tratadas. A seguir, um pequeno estudo em seis pacientes utilizando cola de fibrina observou as mesmas alterações²⁰, porém o período de observação de apenas três meses limitou seus achados.

O uso de espuma (Aeri-seal®) como tratamento do enfisema parece promissor. O material é injetado no brônquio alvo e se polimeriza, obliterando até mesmo as porções mais distais da via aérea. Sua aplicação provoca uma reação inflamatória sistêmica, que se caracteriza por febre, mal estar, dor torácica e dispneia por até três dias após o procedimento²¹. Ocorre atelectasia com formação de cicatrizes na região tratada e o resultado final é a redução do volume residual e melhora funcional. Além disso, a melhora funcional se mantém por até 12 meses²². Entretanto, o seu uso nos Estados Unidos ainda está restrito a protocolos de pesquisa (estudo Aspire)²³ e os estudos clínicos publicados são oriundos da Europa²⁴ e Israel²⁵.

Recentemente foi desenvolvido um novo dispositivo elástico de aplicação endobrônquica – *lung volume reduction coil* - capaz de retrair mecanicamente o tecido pulmonar enfisematoso, reduzindo assim o seu volume e melhorando a mecânica respiratória. Os resultados de um pequeno estudo com 16 pacientes mostraram que o dispositivo foi capaz de melhorar a função pulmonar, o teste de caminhada e a qualidade de vida em seis meses²⁶. Porém houve complicações no grupo tratado, com pneumonia, exacerbação do DPOC, dor torácica e hemoptise.

Outra forma de modificar endoscopicamente o tecido pulmonar consiste no uso da termoablação com vapor. Nessa técnica é aplicado vapor d'água em altas temperaturas nas áreas alvo, conforme a quantidade de tecido a ser tratado. No maior estudo realizado até o momento, com 44 pacientes portadores de enfisema heterogêneo com predomínio nos lobos superiores²⁷, houve melhora clínica da função pulmonar, qualidade de vida e capacidade de exercício.

A criação de novas vias extra-anatômicas de ventilação – *airway by-pass* - tem por objetivo liberar o ar aprisionado nas áreas de enfisema, o que atenderia as necessidades da parcela de pacientes com enfisema homogêneo. Após a publicação de estudos experimentais que mostraram a capacidade da técnica em reduzir o vo-

lume pulmonar²⁸, houve grande entusiasmo com o procedimento²⁹. As vias são criadas por meio de perfurações na parede brônquica orientadas por ultrassonografia, seguidas da dilatação e aplicação de *stents*, que permitem que essas vias continuem abertas em longo prazo.

Em 2011 foi publicado um grande ensaio clínico baseado nesta técnica, com 315 pacientes randomizados para *by-pass* (208) ou tratamento clínico (107). Os resultados em curto prazo mostraram discreta melhora da função pulmonar, entretanto não houve benefício sustentado para os pacientes com enfisema homogêneo grave³⁰, de modo que a técnica foi abandonada.

Conclusões

Em pacientes selecionados, com enfisema heterogêneo predominante nos lobos superiores e baixa ca-

pacidade de exercício, a CRVP oferece mais benefícios do que as técnicas endoscópicas atualmente disponíveis. Ela é capaz de proporcionar aumento significativo da sobrevida, de qualidade de vida e da função pulmonar. Entretanto, essa população representa apenas cerca de 15% dos pacientes com enfisema grave. Desta forma, há necessidade do desenvolvimento de alternativas endoscópicas efetivas, uma vez que a CRVP tem alto risco e benefícios inferiores para os pacientes com enfisema não-heterogêneo.

Até o momento, os estudos com técnicas endoscópicas são pequenos e não fornecem evidência suficiente que suporte o uso clínico rotineiro da RVE fora dos centros de pesquisa. Provavelmente, nos próximos anos, ensaios clínicos maiores poderão esclarecer definitivamente o papel da broncoscopia no tratamento do enfisema pulmonar grave.

Referências

- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22(4): 672-88.
- WHO/NIH Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Updated February 2013. Disponível em <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1959; 80(1):194-206.
- Naef AP. History of Emphysema Surgery. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(5):1506 - 8
- Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Pohl MS, Deloney PA, Sundaresan RS, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995; 109(1):106-19.
- Baldi S, Oliaro A, Tabbia G, Bardessono M, Solidoro P, Mancuso M, et al. Lung volume reduction surgery 10 years later. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012 ;53(6):809-15.
- Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P, et al. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J*. 2004; 23(2):275-80.
- 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. National Emphysema Treatment Trial. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-73
- Akuthota P, Litmanovich D, Zutler M, Boiselle PM, Bankier AA, Roberts DH, et al. An evidence-based estimate on the size of the potential patient pool for lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94(1):205-11.
- Weder W, Tutic M, Bloch KE. Lung volume reduction surgery in nonheterogeneous emphysema. *Thorac Surg Clin*. 2009; 19(2):193-9.
- Lammi MR, Marchetti N, Barnett S, Criner GJ. Heterogeneity of lung volume reduction surgery outcomes in patients selected by use of evidence-based criteria. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95(6):1905-11.
- Hamnegård CH, Polkey MI, Thylen A, Nilsson F, Schersten H, Bake B. Effect of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006; 150(2-3):182-90.
- McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M, Deschamps C, Kaiser L, Lee SM, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127(5):1350-60.
- Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ, et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 10(6):148.
- Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L; Canadian Volume Reduction Surgery Study Group. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96(4):1217-22.
- Wan I Y P, Toma T P, Geddes DM, Snell G, Williams T, Venuta F, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end stage emphysema. Report on the first 98 patients. *Chest* 2006 ; 129(3): 518-26 .
- Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Crine GJ, Marquett CH, et al. for the VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363(13):1233-44.
- Ingenito EP, Reilly JJ, Mentzer SJ, Swanson SJ, Vin R, Keuhn H, et al. Bronchoscopic Volume Reduction: a safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(2):295-301.
- Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, Reilly JJ, Tsai L, Hoffman A. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):771-8.
- 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 Apr;131(4):1108-13.
- Falkenstein-Ge RF, Ingerl H, Kohlhaeufel M. Treatment of severe advanced emphysema with volume reduction using lung sealant: a case report of 2 patients. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013; 20(1):58-62.
- Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest*. 2012; 142(5):1111-7.

23. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449292>, acessado em 15 Janeiro de 2014
24. 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.
25. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Two-Year Follow-up in Patients Treated With Emphysematous Lung Sealant for Advanced Emphysema. *Chest*. 2013; 144(5):1677-80.
26. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJ, Kerstjens HA. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest*. 2012; 142(3):574-82.
27. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH, et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39(6):1326-33.
28. Rendina EA, De Giacomo T, Venuta F, Coloni GF, Meyers BF, Patterson GA, Cooper JD. Feasibility and safety of the airway bypass procedure for patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125(6):1294-9.
29. Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, Sybrecht GW, Stamatis G, Ng AW, Eng P. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134(4):974-81.
30. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, et al. EASE trial study group. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011; 378(9795):997-1005.