

Relatório de **recomendação**

Nº 714

EQUIPAMENTO

Fevereiro de 2022

Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração de estudos

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

Patrícia do Carmo Silva Parreira

Karina Colonetti

Nataniel Ludwig

Mônica Vinhas de Souza

Jessica Yumi Matuoka

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE

Daniele de Almeida Cardoso - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

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

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP A).	27
Figura 2. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP B).	27
Figura 3. Fluxograma da seleção de estudos	55
Figura 4. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP/EPAP A).	78
Figura 5. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP/EPAP B).	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. População estimada por ano.....	28
Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº101 de acordo com a origem.	39
Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 101 por meio do formulário técnico científico	39
Tabela 4. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 101 de acordo com a origem.....	40
Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 101 por meio do formulário de experiência ou opinião.....	41
Tabela 6. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.	54
Tabela 7. Avaliação da qualidade metodológica da RS de Mckoy et al, 2016 usando a ferramenta AMSTAR 2.0.....	58
Tabela 8. Avaliação da qualidade metodológica da RS de McCormak, 2017 usando a ferramenta AMSTAR 2.0.	59
Tabela 9. Avaliação da qualidade metodológica da RS de McIlwaine, 2017 usando a ferramenta AMSTAR 2.0.....	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	4
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 3. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.	19
Quadro 4. Qualidade das evidências (GRADE).....	23
Quadro 5 - Custos estimados para aplicação no modelo econômico (SIASG 02.09 .2020).....	25
Quadro 6. Custo incremental em relação ao caso base (um indivíduo, em 1 ano).	25
Quadro 7. Valores e variações adotadas no cálculo de sensibilidade.....	26

Quadro 8. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento.	30
Quadro 9. Dispositivos EPAP/PEP com registros ANVISA vigentes.	32
Quadro 10. Dispositivo EPAP/PEP com aprovação - FDA.	32
Quadro 11. Patentes dispositivos EPAP/PEP.	33
Quadro 12. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e <i>outcomes</i>) estruturada.	52
Quadro 13. Características dos estudos selecionados.	57
Quadro 14. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.	66
Quadro 15. Características principais da avaliação econômica.	73
Quadro 16- Custos estimados para aplicação no modelo econômico (SIASG 02.09 .2020).	75
Quadro 17. Valores e variações adotadas no cálculo de sensibilidade.	76
Quadro 18. Custo e custo incremental do tratamento com PEP/EPAP em relação ao atendimento fisioterápico, caso base (um indivíduo, em 1 ano).	77
Quadro 19. População estimada por ano	84
Quadro 20. Dados utilizados no cálculo orçamentário.	85
Quadro 21. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento.	87

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	15
4.2. Diagnóstico	16
4.2.1. Diagnóstico clínico	16
4.2.2. Diagnóstico laboratorial e exame de imagem	17
4.2.3. Diagnóstico genético.....	17
4.3. Tratamento fisioterápico respiratório na Fibrose Cística.....	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
5.1. Preço proposto para incorporação	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	19
6.1.1 Melhora da função pulmonar	19
6.1.2 Redução do número de exacerbações.....	21
6.1.3 Adesão ao tratamento	22
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	22
6.2.1 Eventos adversos	22
6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)	22
6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	24
7. Evidências ECONÔMICAS.....	24
7.1. Avaliação Econômica.....	24
7.2. Impacto Orçamentário	28
8. ACEITABILIDADE.....	31
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	31
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	31
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	34
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
13. Perspectiva do Paciente.....	35
14. Informações adicionais	36
15. recomendação preliminar da conitec.....	38
16. CONSULTA PÚBLICA.....	38
17. recomendação final da conitec.....	43
18. DECISÃO	43
18. referências.....	45
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	48
1. APRESENTAÇÃO	49
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	49
4.1. Objetivo do parecer	52
4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	52
5. Métodos.....	52
5.1. Pergunta de pesquisa	52
5.2. População	52

5.3. Intervenção	53
5.4. Comparadores	53
5.5. Desfechos	53
5.5. Elegibilidade	53
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	53
6.2. Seleção dos estudos e análise dos dados	54
6.3. Risco de viés e qualidade metodológica	54
6.4. Análise de dados	54
6.5. Avaliação da qualidade da evidência	54
7. Resultados	55
7.1. Caracterização dos estudos selecionados	55
7.2. Avaliação da qualidade metodológica	58
7.3. Síntese dos resultados	62
7.3.1. Desfechos primários	62
7.3.2. Desfechos secundários	64
7.4. Avaliação da qualidade da evidência	64
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
9. REFERÊNCIAS	69
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	71
4. METODOLOGIA	74
4.1. População-alvo	74
4.2 Perspectiva	74
4.3 Comparadores	74
4.4. Horizonte Temporal	74
4.5 Desfechos de saúde	75
4.6. Estimativa de recursos e custos	75
4.7 Eficácia	75
4.8 Análise de sensibilidade	75
4.9 Pressupostos	76
5. RESULTADOS	76
5.1. Análise de sensibilidade	77
6. CONCLUSÕES	79
ANEXO 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	81

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara de pressão expiratória positiva (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) no tratamento de pacientes com Fibrose Cística (FC) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de FC. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório é de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso de dispositivos PEP/EPAP em relação às práticas tradicionais de fisioterapia, para o tratamento da condição supracitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística

Indicação: Pacientes com Fibrose Cística (FC).

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

Introdução: A FC é uma doença genética, com incidência nacional de aproximadamente 1:7.576 nascidos vivos. A FC é uma doença complexa e multissistêmica, de característica progressiva e potencialmente letal, que afeta o epitélio do sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e geniturinário e que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos. As manifestações pulmonares da doença são a principal causa de morbimortalidade. A fisioterapia respiratória tem por objetivo preservar a capacidade respiratória e física, e deve ser iniciada logo após o diagnóstico. Existem vários tipos de fisioterapia respiratória, as quais auxiliam no processo de remoção muco. Algumas devem ser realizadas por profissionais treinados, enquanto outras podem ser realizadas pelo próprio paciente após treinamento. A escolha de uma técnica em detrimento da outra leva em conta a idade, o estilo de vida e a preferência do paciente, uma vez que a adesão ao tratamento é responsável pelo sucesso terapêutico. A fisioterapia respiratória deve almejar a independência e autonomia do paciente.

Pergunta: A fisioterapia com equipamento fisioterápico de pressão expiratória positiva de uso individual, do tipo máscara PEP/EPAP é mais eficaz e segura do que as técnicas tradicionais de fisioterapia, tais como drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares), em pacientes com FC?

Evidências Científicas: As comparações foram PEP/EPAP *versus* ciclo ativo da respiração, PEP/EPAP *versus* drenagem postural com percussão e vibração e PEP/EPAP *versus* drenagem autogênica. Os desfechos primários avaliados foram: melhora da função pulmonar por meio da espirometria e redução do número de exacerbações. Os desfechos secundários foram adesão ao tratamento e eventos adversos. Dentre todas as análises realizadas, houve diferença entre os grupos drenagem postural com percussão e vibração *versus* PEP/EPAP apenas para o desfecho função pulmonar (mudança em FCV % predito) com tempo de intervenção entre seis e 12 meses (diferença média= 8,74% (IC 95% 1,44 a 16,04). Contudo, o resultado do estudo representado com um *box plot* mostra a mudança em porcentagem do previsto. O valor que representaria uma resposta a intervenção deveria ser maior que 12%. Dessa forma, o valor descrito no resultado está dentro da variabilidade da medida segundo o consenso de espirometria. Em relação à qualidade metodológica, avaliada pela ferramenta AMSTAR-2, as RS incluída apresentaram qualidade moderada. A certeza nas evidências foi avaliada como muito baixa, independentemente da comparação, para todos os desfechos avaliados, utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Análise Econômica: Não houve diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança com grupos tratados com dispositivo de pressão expiratória positiva de uso individual, do tipo máscara PEP/EPAP e com fisioterapia respiratória

sem ele. O único desfecho que apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos não atingiu o ponto de corte necessário para indicar relevância clínica. Foi então realizada uma análise de custo-minimização (ACM). O resultado indicou um custo de R\$ 679,64, para o tratamento denominado PEP/EPAP A (uso domiciliar do dispositivo + acompanhamento com profissional de fisioterapia 1x/semana) e um custo de R\$ 832,04, para o tratamento denominado PEP/EPAP B (uso domiciliar do dispositivo + acompanhamento com profissional de fisioterapia 3x/semana), comparados com pacientes sob fisioterapia com profissional 5x/semana (este a um custo anual de 24.570 reais). O custo médio por indivíduo, em um ano, foi de R\$- 850,66 para o tratamento PEP/EPAP A e de R\$- 698,26 para o tratamento PEP/EPAP B.

Análise de impacto orçamentário (AIO): Para a AIO foram construídos cenários PEP/EPAP denominados A e B (com as características já descritas na ‘análise econômica’). Foram calculados três subcenários com base em diferentes taxas de restrição do *market-share* de uso da nova terapia: estas se iniciavam com 30%, 50% e 100%. Partiu-se da população que recebe alfadornase no programa de assistência farmacêutica, componente especializado, PCDT Fibrose Cística. Num cenário no qual 100% da população utilize ao longo de cinco anos o tratamento atual ou de referência o gasto estimado é de R\$ 21.679.422,73. No mesmo período, se 100% da população alvo, do 1º ao 5º ano usar o tratamento com PEP/EPAP + fisioterapia uma vez por semana, haveria um custo de R\$ 9.578.492,46, já com o uso de PEP/EPAP + fisioterapia três vezes por semana por 100% dos pacientes, em cinco anos, o gasto seria de R\$ 11.729.364,32. Assim, a nova tecnologia, com acompanhamento uma vez ou três vezes por semana geraria uma economia estimada de, respectivamente, R\$ 12.100.930,27 e R\$ 9.950.058,41 ao longo de cinco anos nos cenários com *market share* de 100%.

Experiência internacional: As diretrizes clínicas ou agências de ATS do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Haute Autorité de Santé* (HAS) foram consultadas. Contudo, não houve evidências disponíveis de forma suficiente para formular a recomendação para pacientes com FC.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): As tecnologias Vent58 CP, Therapep, Resistex, Oscillating positive expiratory pressure device, positive expiratory pressure devices with flutter valve e positive end-expiratory pressure vibration sputum expectoration apparatus foram detectadas no MHT.

Considerações Finais: A PEP/EPAP pode ser uma abordagem promissora para pacientes com FC para melhorar o *clearance* das secreções das vias aéreas, junto com as técnicas de fisioterapia respiratória usuais. Além disso, há o benefício de que a tecnologia promove a independência do paciente, e por ser uma técnica mais prática e fácil, tende a aumentar a adesão ao tratamento, contribuindo para o atraso da perda da função pulmonar, que é o principal objetivo da fisioterapia na FC. Os resultados dos desfechos críticos [função pulmonar (VEF1 ou CVF) e redução no número de exacerbações] apresentados neste relatório não demonstraram diferenças quando a terapia com PEP/EPAP foi comparada à fisioterapia convencional ou drenagem autogênica. Em relação ao desfecho eventos adversos, a terapia com PEP/EPAP não mostrou diferenças significativas em comparação com a fisioterapia convencional. Em relação ao desfecho adesão ao tratamento, a terapia com PEP/EPAP se mostrou ser superior à fisioterapia convencional. Porém, destaca-se que a evidência disponível

ainda é limitada, resultante de um pequeno número de estudos e com tamanho amostral pequeno, e com alto risco de viés. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi, portanto, considerada muito baixa. Com base nestes achados, conclui-se que existem incertezas quanto à eficácia e segurança desta terapia nas exacerbações pulmonares e na progressão da doença. Além disso, por se tratar de uma condição de saúde crônica há necessidade de estudos que avaliem os efeitos de longo prazo da tecnologia na população proposta. As análises de custo-minimização e de impacto orçamentário indicaram que a utilização de PEP/EPAP poderia resultar em economia de recursos, considerando-se, principalmente a redução na frequência de atendimento fisioterápico, um dos fatores que mais influenciou no modelo.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública conjunta para Perspectiva do Paciente sobre PEP/EPAP ou ventilação não invasiva para o tratamento da FC durante o período de 28/07/2021 a 04/08/2021, que contou com cinco inscrições. A definição dos representantes titular e suplente ocorreu mediante sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos, dando preferência aos inscritos como pacientes. A indicação dos representantes titular e suplente foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos. No relato, a participante descreveu a sua experiência como mãe de dois pacientes com FC, destacando as repercussões negativas da doença na qualidade de vida e no cotidiano do grupo familiar e os benefícios da tecnologia avaliada para o controle dos sintomas, a estabilização da doença e a mudança do prognóstico dos pacientes.

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

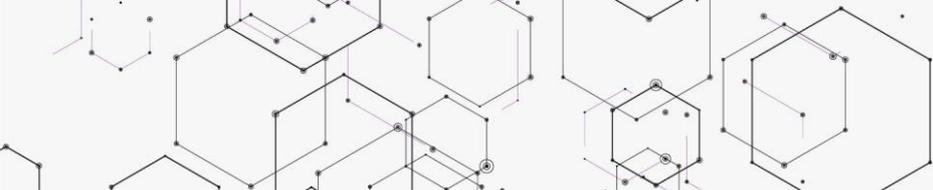
uma maneira geral, não há programas institucionalizados nos municípios para pacientes com FC, isto é, as SMS relataram demandas esporádicas acerca PEP/EPAP ou VNI para pacientes com FC, mas não foram prospectados dados sobre programas específicos de cuidado. Ainda em resposta à solicitação de informações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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 103ª reunião do plenário, realizada de maneira virtual no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística.

Retorno de consulta pública: A Consulta Pública nº101 foi realizada entre os dias 24/11/2021 e 13/12/2021. Foram recebidas 53 contribuições, sendo nove pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 44 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. Todas as contribuições recebidas de cunho técnico-científico foram a favor à recomendação preliminar da Conitec, pela incorporação da tecnologia. Em relação as contribuições sobre experiência ou opinião, houve 42 contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec e duas contrárias. Não foram apresentadas novas evidências científicas acerca dispositivo PEP/EPAP para o tratamento da FC, tampouco novas considerações de custo.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 710/2022.

Decisão: Incorporar o dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da fibrose cística, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 28, publicada no Diário Oficial da União nº 63, seção 1, página 331, em 1 de abril de 2022.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A fibrose cística¹ é uma doença genética de herança autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção do gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística, o *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), localizado no cromossomo 7q31, que codifica para uma proteína reguladora da condutância transmembrana de cloro. Quando a produção, estrutura ou estabilidade desta proteína é afetada, o transporte de cloreto e o movimento de água para dentro e para fora das células é prejudicado. Como resultado, as células que revestem as passagens dos pulmões, pâncreas e outros órgãos produzem muco desidratado, espesso e viscoso. Este muco obstrui vias aéreas e glândulas, levando aos sinais e sintomas típicos da FC. A FC é descrita classicamente como uma tríade de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina e elevação da concentração de sódio e cloreto no suor. Entretanto, o fenótipo pode ser variável e estar ligado ao genótipo do paciente, de acordo com o nível de comprometimento da proteína produzida pelo gene^{1,2}.

Dados recentes sobre a incidência de FC em todo o mundo mostram que a incidência em média de FC varia de 1/4500 na Europa Ocidental e 1/6000 na Europa do Norte e Central. Na Australásia, onde um programa de NBS vem sendo implementado há muito tempo, a incidência está bem estabelecida e é em média 1/3.000. A incidência também é de aproximadamente 1/3.300 no Canadá e 1/4.000 nos EUA, onde grandes variações étnicas são observadas. No Brasil, a incidência é de aproximadamente 1:7.576 nascidos vivos em descendentes de europeus; porém, existem diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul^{3,4}. A FC é uma doença complexa e multissistêmica, de característica progressiva e potencialmente letal, que afeta o epitélio do sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e geniturinário e que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos. A doença pulmonar é maior causa de morbimortalidade na FC.

Os dados epidemiológicos nacionais mais recentes correspondem ao Registro Brasileiro de FC (REBRAFC), que no ano de 2017 contava com 5128 pacientes cadastrados, 3378 destes com seguimento no ano corrente. Segundo o registro, 47,5% dos pacientes são naturais de estados do Sudeste; 21,5% do Sul; 16,9% do Nordeste; 6% do Centro-Oeste e 4,3% do Norte, com 3,8% de pacientes que não informaram o local de nascimento. Quase metade dos casos estão presentes em apenas três estados: São Paulo corresponde ao local de nascimento de 25,6% dos pacientes, seguido por Minas Gerais, com 11,9% dos pacientes e Rio Grande do Sul, com 9,8% dos pacientes. Proporção similar é encontrada quando se considera em quais centros os pacientes são atendidos, com cerca de 27,4% deles sendo atendidos em São Paulo, 12,7% em Minas Gerais e 10,8% no Rio Grande do Sul⁴. Cerca de 52% dos pacientes são do sexo masculino; 68,7% brancos; 24,9% pardos; 6,1% pretos; 0,2% amarelos e 0,1% indígenas, com 71,1% dos pacientes abaixo dos 18 anos de idade (mediana de 12,60 anos, intervalo interquartil: 6,11 – 18,98). De 2009 a 2017, a idade média de diagnóstico para os pacientes foi de 5,74 anos, com mediana de 0,85 ano e intervalo interquartil de 0,17-7,15 anos.

Considerando pacientes diagnosticados até os 10 anos de idade, a idade ao diagnóstico é significativamente menor entre os pacientes que realizaram triagem neonatal. Nos casos diagnosticados entre 2009 e 2017, 49,7% foram diagnosticados por triagem neonatal, e nos anos de 2016-2017, a triagem neonatal foi responsável por mais de 60% dos novos diagnósticos³.

As manifestações clínicas mais comuns da FC são tosse crônica persistente, que pode ocorrer desde as primeiras semanas de vida, diarreia crônica e desnutrição; entretanto, ela pode se manifestar de várias outras maneiras, por ser uma doença que acomete vários sistemas ou órgãos. Muitas crianças apresentam história de bronquiolite de repetição, síndrome do lactente chiador, infecções recorrentes do trato respiratório ou pneumonias recidivantes^{1,8}.

As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, presença de taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia, febre e perda de peso. Insuficiência respiratória e cor pulmonale são eventos da fase terminal da doença. Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença². A insuficiência pancreática exócrina pode ser reconhecida clinicamente pela presença de fezes volumosas, frequentes, fétidas, de aspecto oleoso (esteatorreia), podendo estar associada a flatulência, distensão abdominal, ganho ponderal deficiente, retardo do crescimento e desnutrição³. O acometimento da função pancreática é progressivo e requer avaliações clínicas mensais no primeiro ano de vida e a cada dois ou três meses a partir do segundo ano de vida^{9,10}. No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (azoospermia obstrutiva) e diminuição da fertilidade em mulheres³.

A FC apresenta um índice de mortalidade elevado, mas o prognóstico tem melhorado com o surgimento de melhores tratamentos, mostrando índices de 75% de sobrevida até o final da adolescência e de 50% até a terceira década de vida. A mediana da sobrevida considerando os dados de 2009-2017, fica entre 43,8 anos e 54,9 anos. No ano de 2017 foram registrados 50 óbitos entre os 3378 pacientes com seguimento. A idade mediana para o óbito foi de 15,7 anos (intervalo interquartil = 10,5-22,2). Em 43 casos (86%), a morte deveu-se a causas respiratórias, com causas gastrointestinais/hepáticas e transplantes correspondendo a três casos (6%) cada. Por fim, outras causas para o óbito estiveram presentes em um caso (2%)³.

4.2. Diagnóstico

O diagnóstico de FC baseia-se em achados clínicos, laboratoriais e é confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto no suor ou pelo estudo genético com a identificação de mutações relacionadas à FC em dois alelos⁴.

4.2.1. Diagnóstico clínico

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são manifestações clássicas de FC, porém a gravidade e a frequência dos sintomas e sinais são muito variáveis entre os pacientes, sendo a maioria sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10% a 18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial^{3,11,12}. A presença dessa condição exige investigação

para FC, pois 90% desses recém-nascidos têm diagnóstico confirmado posteriormente¹³. O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com expectoração de escarro mucoso ou francamente purulento.

4.2.2. Diagnóstico laboratorial e exame de imagem

A dosagem quantitativa de cloretos no suor é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de FC². São medidas as concentrações de sódio e cloreto, porém apenas o valor do cloreto é considerado na interpretação do teste. Consideram-se positivos os valores de cloreto no suor acima de 60 mEq/L em qualquer faixa etária. Valores de cloreto no suor entre 30-59 mEq/L são considerados intermediários e abaixo de 29 mEq/L são considerados normais. O exame do suor pode ser realizado em crianças com peso acima de dois kg e com pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida. A aferição do sódio no suor é importante como forma de controle de qualidade do exame, pois a diferença entre os valores de sódio e cloreto não deve ser maior do que 15 mEq/L. O peso da amostra de suor deve ser maior do que 75 mg para maior confiabilidade dos resultados³.

A avaliação da doença pulmonar inclui principalmente exames de imagem, provas de função pulmonar e culturas de secreção respiratória. A radiografia de tórax mostra inicialmente sinais de hiperinsuflação pulmonar, que resulta da obstrução das vias aéreas de menor calibre. Com a progressão da doença, identifica-se espessamento brônquico, bronquiectasias, consolidações, impactações brônquicas e atelectasias. As provas de função pulmonar, como a espirometria e a pletismografia, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. As culturas de secreção respiratória identificando a presença de *Pseudomonas* orientam a escolha da tobramicina como tratamento antimicrobiano^{9,14}.

4.2.3. Diagnóstico genético

Existem mais de 2000 variantes descritas para o gene *CTFR* na base de dados genéticos ClinVar. Há relação entre genótipo e fenótipo, com a melhor correlação no contexto de função pancreática. As variantes identificadas são classificadas quanto à porcentagem de pacientes com a variante e presença de insuficiência pancreática, disponíveis na base de dados online CTFR2.org. As variantes p.Ala455Glu (p.A455E) e p.Arg117His (p.R117H) são associadas à suficiência pancreática, e há doença pulmonar menos grave nestes pacientes, a qual pode ser consequência do melhor estado nutricional associado. A relação com a doença pulmonar é variável, com o fenótipo de indivíduos com o mesmo genótipo apresentando ampla variação. Entretanto, indivíduos com heterozigose composta p.Phe508del/p.Ala455Glu (p.F508del/A455E) possuem uma melhor função pulmonar que aqueles homozigotos para a p.Phe508del (8). A gravidade da doença pulmonar em indivíduos com a variante p.Arg117His (em homo ou heterozigose) depende da presença de alelos na região poli-T do intron 9, c.1210-12T [5_9]. Se o indivíduo possuir a variante 5T em *cis* com a p.Arg117His, geralmente há doença pulmonar. Indivíduos com p.Arg117His e a variante 7T ou 9T possuem fenótipos variáveis, de assintomáticos ou doença pulmonar leve⁴. Atualmente, também existem medicamentos direcionados à presença de variantes específicas.

Entre os pacientes brasileiros com pesquisa de genótipo, mais da metade tinha pelo menos uma cópia da variante p.F508del (2.096 pacientes, 51,4%). No total, 974 pacientes (23,9%) eram homozigotos e 1.122 (27,5%) eram heterozigotos para a variante p.F508del. Outros 592 (14,5%) pacientes tinham outras variantes patogênicas, em muitos casos, variantes privadas. As variantes mais frequentes em termos de alelos foram as variantes p. F508del (3578 alelos, 43,89%), p.G542X (541 alelos, 6,64%), c.3120+1G>A (224 alelos, 2,75%), p.R334W (174 alelos, 2,13%), p.R1162W (163 alelos, 2%), e a p.G85E (130 alelos, 1,59%)³.

4.3. Tratamento fisioterápico respiratório na Fibrose Cística

A fisioterapia há muito desempenha um papel importante no manejo respiratório da FC e teve que se adaptar às mudanças no padrão da doença desde a infância até a idade adulta. O papel do fisioterapeuta não se limita à desobstrução das vias aéreas, mas também inclui incentivo e aconselhamento sobre exercícios, postura e mobilidade, terapia inalatória e, nas fases posteriores do processo da doença, suporte respiratório não invasivo^{1,2}. A fisioterapia é uma parte do tratamento da FC que pode ser muito difícil de ser cumprida, uma vez que requer regularidade ao longo da vida do paciente. Entretanto, a adesão ao tratamento é fundamental e as preferências, estilo de vida e personalidade do paciente devem sempre ser levadas em consideração⁸.

Atualmente, existe uma gama de dispositivos fisioterápicos que conferem independência aos pacientes, tais como máscaras e equipamentos de pressão expiratória positiva, como as máscaras PEP/EPAP ou os dispositivos que operam com pressão oscilatória, como os do tipo *flutter*[®], *shaker*[®] e *acapella*^{®3,15}. A escolha dos procedimentos fisioterápicos varia conforme a idade, preferência, motivação e gravidade da doença. Em bebês, são utilizadas técnicas assistidas, como a drenagem autógena assistida (DAA), drenagem postural modificada (DPM), percussão torácica, exercícios e posicionamentos para estimulação motora. Na idade pré-escolar, jogos de assopro, pressão positiva expiratória (PEP) e aparelhos oscilatórios podem ser iniciados. Acima de oito anos, a independência deve ser estimulada com técnicas apropriadas como ciclo ativo da respiração (CAR), PEP e drenagem autógena¹⁰.

O guia brasileiro recomenda expressamente que as técnicas para remoção de secreções das vias aéreas sejam indicadas e utilizadas de acordo com a sintomatologia de cada paciente, e que os regimes de tratamento sejam flexíveis, individualizados e personalizados. A idade e o grau de comprometimento pulmonar irão direcionar as condutas, que sempre terão, como objetivo progressivo, a autonomia do paciente e independência da família. Para isso, o treinamento e a orientação constante, por parte do profissional da fisioterapia, são fundamentais tanto no tratamento rotineiro quanto nos períodos de exacerbação da doença^{3,15}.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste parecer é o uso de dispositivos individuais de pressão expiratória positiva em pacientes com FC. Os dispositivos atualmente no mercado são 1) Kit EPAP/CPAP e 2) Circuito de EPAP *Make Line*, os quais

possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. As informações sobre a tecnologia estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produto para saúde
Nome comercial	Kit EPAP/CPAP; CIRCUITO DE EPAP MAKE LINE
Registro	80244300008; 80171539004
Nome técnico	Circuitos Respiratórios; Máscaras
Detentor do registro	Murenas Produtos Para Saúde Ltda; Make Line Comercial Ltda Me
Fabricante	Murenas Produtos Para Saúde Ltda (Brasil); Make Line Comercial Ltda Me (Brasil)
Descrição do método	MRN009001 Kit EPAP/CPAP composto por: máscara facial com coxim de silicone, conector T, válvula unidirecional, válvula de PEEP e fixador de silicone; Circuito De EPAP Make Line;

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Produtos com registros válidos em 10/11/2020.

5.1. Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, dos diferentes fabricantes das tecnologias avaliadas.

Quadro 3. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.

Fabricante	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *
Murenas Produtos Para Saúde Ltda (Brasil); Make Line Comercial Ltda Me (Brasil)	R\$298,87 (R\$ 122,26 a 304,18)

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Produtos com registros válidos em 10/11/2020.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Para os pacientes com FC, os efeitos desejáveis da tecnologia são: melhora da função pulmonar, redução de exacerbações, e adesão ao tratamento.

6.1.1 Melhora da função pulmonar

Mudança em volume expiratório forçado (FEV₁ ou VEF₁) % predito

- PEP/EPAP vs fisioterapia convencional**

Na RS de McIlwaine et al., 2019¹, cinco estudos (148 participantes) mediram o VEF₁^{14,16-19}. Nas avaliações em curto prazo (até sete dias), um estudo (16 participantes) mediu o VEF₁ após quatro tratamentos (durante dois dias) de PEP/EPAP e drenagem postural com técnicas de fisioterapia respiratória e não encontrou diferenças no VEF₁ (% predito) (evidência

de baixa qualidade). Nas avaliações em longo prazo (mais de sete dias), quatro estudos (119 participantes) mediram o VEF₁ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias (evidência de baixa qualidade)^{17,18}. Nenhuma diferença significativa no VEF₁ foi demonstrada após um mês de PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, diferença média (DM): 0,60% predito (intervalo de confiança de 95%, IC 95%: -6,33 a 7,53)¹⁸, ou depois de três meses de PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM: 0,50% predito (IC 95%: -3,68 a 2,68).

Na revisão de Mckoy et al., 2016², dois estudos avaliaram FEV₁^{10,20}. Um estudo não encontrou diferença significativa na média final (desvio padrão) de FEV₁ entre os grupos fisioterapia convencional (1,94 (0,80) litros) e o grupo PEP/EPAP (2,02 (1,17) litros)¹⁰. Uma comparação entre fisioterapia convencional e PEP/EPAP não pode ser feita no segundo estudo porque o grupo de tratamento PEP/EPAP continha apenas um participante antes do primeiro cruzamento²⁰.

• PEP/EPAP vs Ciclo ativo da respiração

Na revisão de McIlwaine et al., 2019¹, dois estudos (21 participantes) mediram o VEF₁ após um único tratamento^{21,22}. No primeiro estudo (seis participantes), não houve diferença significativa no VEF₁ (% previsto) após PEP/EPAP comparado ao grupo de ciclo ativo da respiração²¹. Três estudos (56 participantes) mediram o VEF₁ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias²³⁻²⁵. Em um estudo (28 participantes), nenhuma diferença no VEF₁ (% do previsto) foi demonstrada entre os grupos após um mês de tratamento²⁵. Da mesma forma, após dois meses de PEP/EPAP ou ciclo ativo da respiração (18 participantes) não houve diferenças significativas²⁴, nem em um estudo adicional (10 participantes) após dois meses de PEP/EPAP ou ciclo ativo da respiração²³.

• PEP/EPAP vs Drenagem autogênica

Todos os três estudos (62 participantes) relataram o VEF como resultado, mas usaram unidades de medida diferentes e não foi possível combinar quaisquer dados^{10,22,23}. O primeiro estudo relatou VEF (L) no início e no final dos 12 meses de tratamento¹⁰. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o grupo drenagem autogênica e grupo PEP/EPAP foi encontrada (DM= 0,62 L (IC 95%: -0,30 a 1,54) (evidência de baixa qualidade). O resultado do segundo estudo mostrou que o VEF % previsto era medido repetidamente antes, durante e após os tratamentos de fisioterapia durante o período de estudo de cinco dias²²; no terceiro estudo VEF % previsto foi mensurado no início e no final após dois meses de acompanhamento. Os dois últimos estudos não reportaram nenhuma diferença significativa na relação volume expiratório forçado/ capacidade vital forçada (VEF/CVF) quando cada grupo realizou as intervenções. Os dados de ambos os estudos não estavam disponíveis.

Mudança em FVC (% predito)

• PEP/EPAP vs fisioterapia convencional (PDPV)

Na RS de McIlwaine et al., 2019¹, cinco estudos (151 participantes) mediram a CVF após uma série de tratamentos durante mais de sete dias^{16-19,26}. Após um mês de tratamentos duas vezes ao dia com PEP/EPAP ou fisioterapia

convencional, nenhuma diferença significativa em CVF foi encontrado em adolescentes (19 participantes)²⁶, ou em crianças e adolescentes (13 participantes)¹⁸. Em um outro ECR (13 participantes), nenhuma diferença na CVF foi demonstrada após três meses de PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM 2,09 (IC 95%: -5,46 a 9,64)¹⁹. No final de um estudo de um ano (40 participantes), a média de CVF para o grupo PEP/EPAP aumentou 6,57% do previsto, e a média de CVF para o grupo PDPV diminuiu em aproximadamente 2,17% do previsto, DM: 8,74 (IC 95% 1,44 a 16,04)¹⁷. Contudo, o resultado do estudo, representado com um *box plot*, mostra a mudança em porcentagem do predito. O valor que representaria uma resposta a intervenção deveria ser maior que 12%. Dessa forma, o valor descrito no resultado está dentro da variabilidade da medida segundo o consenso de espirometria²⁷. Em um estudo de dois anos (66 participantes), não houve diferença significativa nas taxas de declínio da CVF entre o grupo PEP/EPAP e o grupo fisioterapia convencional, com média anual declínios de 2,54% do previsto e 0,97% do previsto, respectivamente, DM -1,57 (IC 95%: -4,33 a 1,19)¹⁶.

Mudanças em FEF₂₅₋₇₅ (% predito)

- **PEP/EPAP vs fisioterapia convencional**

Na RS de McIlwaine et al., 2019¹, dois estudos (66 participantes) mediram FEF₂₅₋₇₅ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias^{17,18}. Em um dos estudos, após um mês de intervenção, nenhuma diferença significativa no FEF₂₅₋₇₅ foi demonstrada no grupo PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM -6,20 (IC 95% -14,41 a 2,01) (13 participantes)¹⁸. Em outro estudo, após três meses de intervenção, nenhuma diferença significativa em FEF₂₅₋₇₅ foi demonstrada nos grupos PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM -3,08 (IC95%: -7,87-1,71) (13 participantes)¹⁶.

- **PEP/EPAP vs Ciclo ativo da respiração**

Na RS de McIlwaine et al., 2019¹, nenhuma diferença significativa no FEF₂₅₋₇₅ (% do previsto) foi observada após um tratamento com PEP/EPAP ou ciclo ativo da respiração (seis participantes)²¹. Este foi um estudo cruzado a partir do qual os dados do final do primeiro braço de randomização não puderam ser obtidos. Dois estudos (46 participantes) mediram FEF₂₅₋₇₅ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias^{24,25}. Em um estudo (28 participantes), após um mês de intervenção, não houve diferenças significativas no FEF₂₅₋₇₅ (% do previsto) entre os grupos²⁵

- **PEP/EPAP vs Drenagem autogênica**

Um estudo (18 participantes) relatou FEF₂₅₋₇₅%, mas não foram descritos dados após a intervenção; os investigadores relataram que não houve mudanças estatisticamente significativas entre as intervenções¹⁷.

6.1.2 Redução do número de exacerbações

Apenas uma revisão reportou este desfecho nas comparações descritas abaixo:

- **PEP/EPAP vs fisioterapia convencional (PDPV)**

Mcllwaine et al., 2019¹ reportou que não houve diferença no número de exacerbações respiratórias entre os grupos, porém nenhum dado foi descrito.

- **PEP/EPAP vs Ciclo ativo da respiração**

Na RS de Mcllwaine et al., 2019¹⁷, dois estudos cruzados (43 participantes) relataram que participantes foram excluídos devido a exacerbações, embora estas não sejam bem definidas (evidências de qualidade muito baixa)^{22,25}. Também não foi descrito para quais tratamentos os participantes foram randomizados no momento da saída de qualquer um desses estudos

6.1.3 Adesão ao tratamento

Apenas uma revisão reportou este desfecho.

- **PEP/EPAP vs fisioterapia convencional (PDPV)**

Mcllwaine et al 2019¹ reportaram que a adesão foi de 96% para PEP/EPAP e 92% para fisioterapia convencional.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Para os pacientes com FC, um dos principais efeitos indesejáveis da tecnologia é a ocorrência de eventos adversos associados ao seu uso, tais como refluxo gastrointestinal.

6.2.1 Eventos adversos

Apenas uma revisão sistemática com meta-análise reportou eventos adversos.

- **PEP/EPAP vs fisioterapia convencional**

Mcllwaine et al., 2019¹ reportam como eventos adversos refluxo gastrointestinal em 5/13 pacientes do grupo que utilizou PEP/EPAP, e em 4/13 pacientes do grupo fisioterapia convencional (RR=1,25; IC95%= 0,43 a 3,63; p=0,68). Quando o desfecho analisado foi refluxo gastrointestinal que levou à descontinuação no estudo, nenhum evento ocorreu no grupo que estava recebendo a terapia PEP/EPAP, em contraste a 3/13 pacientes que receberam fisioterapia convencional (RR=0,14; IC95%= 0,01 a 2,52, p=0,18).

6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)²⁸ (Quadro 4).

De maneira geral, todos os desfechos avaliados receberam *downgrade* por apresentarem pequeno grupo de participantes por comparação, alto risco de viés (onde o processo de randomização não era descrito e detalhes metodológicos do estudo relacionados à ocultação de alocação, cegamento e relatórios seletivos não eram claros) e alta imprecisão dos resultados.

Quadro 4. Qualidade das evidências (GRADE).

Desfechos	Intervenção	Comparador	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	IMPORTÂNCIA
Melhora da função pulmonar	PEP/EPAP (10-20 cm H ₂ O)	-Drenagem postural com percussão e vibração -Drenagem autogênica -Ciclo ativo da respiração	219 participantes (3 Revisões sistemáticas, análise de 8 estudos)	⊕○○○ MUITO BAIXO	Crítico
Redução no número de exacerbações	PEP/EPAP (10-20 cm H ₂ O)	Drenagem postural com percussão e vibração	66 participantes (1 Revisão sistemática, análise de 1 estudo)	⊕○○○ MUITO BAIXO	Crítico
Eventos adversos	PEP/EPAP (10-20 cm H ₂ O)	Drenagem postural com percussão e vibração	62 participantes (1 Revisão sistemática, análise de 2 estudos)	⊕⊕○○○ BAIXO	Importante

PEP: pressão expiratória positiva.

6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Melhora da função pulmonar

Há incerteza sobre os efeitos desejáveis da PEP/EPAP para melhora da função pulmonar comparado a diferentes métodos alternativos de fisioterapia respiratória. Não houve diferença significativa no parâmetro volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) quanto à mudança da linha de base, em % do predito, entre os tratamentos, o intervalo de confiança é amplo, com cruzamento das linhas de não efeito. Os resultados reportados para tempos superiores, como dois anos, são conflitantes.

Redução do número de exacerbações

Há incerteza sobre os efeitos desejáveis da PEP/EPAP para redução do número de exacerbações comparado a diferentes métodos alternativos de fisioterapia respiratória. Não houve diferença significativa no número de exacerbações entre os tratamentos.

Adesão ao tratamento

Há incerteza sobre os efeitos desejáveis da PEP/EPAP para adesão ao tratamento comparado a diferentes métodos alternativos de fisioterapia respiratória. Este desfecho foi avaliado em apenas um estudo, como sendo de 96% para PEP e 92% para fisioterapia convencional¹.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação Econômica

As evidências disponíveis na literatura demonstraram não haver diferença estatisticamente ou clinicamente significativa quanto à eficácia e segurança, entre os dois tipos de tratamento. Apesar da qualidade da evidência, pressupôs-se que fisioterapia respiratória e uso de PEP/EPAP foram semelhantes quanto aos parâmetros clínicos avaliados, sendo feita uma análise de custo-minimização (ACM) em um horizonte temporal de um ano.

Na presente análise foram comparados os custos do tratamento com fisioterapia respiratória diária (cinco vezes por semana ao uso do dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP na fibrose cística diário com fisioterapia respiratória uma (regime PEP A) ou três vezes por semana (regime PEP/EPAP B).

Os custos utilizados nos cálculos de custo-minimização são apresentados no Quadro 5 a seguir e foram correspondem àqueles do SIASG, pelo menor preço pago em compra pública por pregão (pesquisados em 20.10.2020) para PEP/EPAP; para os valores da consulta com fisioterapeuta e atendimento em fisioterapia respiratória, utilizaram-se

os valores da tabela SUS 2020, por meio do SIGTAP (consultas realizadas em 20 de outubro de 2020). A ACM pode ser vista em detalhes no ANEXO 2 – Avaliação econômica.

Quadro 5 - Custos estimados para aplicação no modelo econômico (SIASG 02.09 .2020).

Tratamento	Custo unitário (com variação)	Fonte
Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (excluindo de uso neonatal)*	R\$298,87 (R\$ 122,26 a 304,18)	SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) ²⁹ . Consulta em 20 de outubro de 2020
Consulta ambulatorial com profissional da fisioterapia ou Atendimento fisioterápico para reabilitação respiratória, por sessão individual.	R\$ 94,50	Tabela SUS 2020, via SIGTAP ³⁰ . Consulta em 20 de outubro de 2020

* a codificação específica foi obtida no CATMAT (7)

Os resultados da análise, avaliando os custos de ambos os esquemas terapêuticos por indivíduo, ao longo de um ano, são apresentados no Quadro 6.

De acordo com o apresentado nesta análise, o valor do caso ‘base A’ (PEP A = dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP, 2 unidades ao ano + fisioterapeuta 1x por semana) seria de R\$ 679,64 e no caso ‘base B’ (PEP B = dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP, 2 unidades ao ano + fisioterapeuta 3x por semana) seria de R\$ 832,04.

O custo incremental, por indivíduo em 1 ano seria de R\$ - 850,66 e R\$ - 698,26, para o tratamento com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP do tipo A e do tipo B, respectivamente.

Quadro 6. Custo incremental em relação ao caso base (um indivíduo, em 1 ano).

Estratégia	Itens considerados	Custo Total	Custo incremental
Tratamento: atendimento fisioterápico (9)	Consulta com fisioterapeuta no início do tratamento + Atendimento profissional 5x por semana (máximo de 20 sessões ao mês)	R\$ 1.530,30	-----
Tratamento: Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (8,9)	Tratamento A: Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (2 unidades ao ano= 1+1 troca) + Consulta com fisioterapeuta no início do tratamento+ Atendimento profissional 1x por semana	R\$ 679,64	R\$ - 850,66
	Tratamento B: Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (2 unidades ao ano= 1+1 troca) + Consulta com fisioterapeuta no início do tratamento+ Atendimento profissional 3x por semana	R\$ 832,04	R\$ - 698,26

A análise de sensibilidade adotou os seguintes aspectos: para cálculo do valor dos equipamentos utilizou-se a variação de máximo e mínimo encontrados nos levantamentos empreendidos; para as consultas e atendimentos da fisioterapia, aplicou-se variações arbitrárias de 20% para mais e menos. Variou-se, ainda, a troca de máscara com equipamento completo recebido anualmente, de zero até duas vezes ao ano. Ou seja, a cada ano, em média, foi estabelecido que o indivíduo recebesse um equipamento novo no início do ano e o troca na metade do mesmo. Para análise de sensibilidade, alterou-se a necessidade de troca ao longo do ano de uma, conforme estabelecido no ‘caso padrão’, para nenhuma (nenhuma troca do equipamento recebido no início do ano) e para troca quadrimestral (ou seja, ocorre troca no final do 1º e 2º quadrimestre, duas vezes ao ano).

Quadro 7. Valores e variações adotadas no cálculo de sensibilidade.

Item	Custo unitário (R\$) ou número de vezes médio	Varição	Fonte
Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP	R\$298,87	R\$ 122,26 a 304,18	SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS)- 8.
Consulta com profissional da fisioterapia	R\$ 6,30	R\$ 5,04 a 7,56	Tabela SUS 2020, via SIGTAP- 9.
Atendimento fisioterápico para reabilitação respiratória, por sessão individual	R\$ 6,35 (máximo 20 sessões/mês)	R\$ 5,08 a 7,62	Tabela SUS 2020, via SIGTAP- 9.
Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP ao ano	2 ao ano	1-3 (todos recebem 1 kit ao ano, variou-se então de 0 trocas a 2 trocas ao ano)	-----
Atendimento respiratório individual para reabilitação (no regime atual)	5 por semana	3-6	-----

A representação da análise de sensibilidade determinística se encontra nas Figuras 1 (para o tratamento denominado PEP A, cujo caso base tem um custo de R\$ 679,64) e 2 (para o tratamento denominado PEP B, cujo caso base tem um custo de R\$ 832,04), na forma de um diagrama de tornado. Além da variação dos custos de cada item, foram representadas as diferentes possibilidades de dias de fisioterapia (de três a seis dias por semana—sendo o adotado para o caso base cinco dias por semana), diferentes taxas de troca do equipamento para PEP e de possíveis combinações de uso de PEP + dias de fisioterapia associada.

Ao se analisar o diagrama de tornado, fica claro que o principal determinante do custo final do tratamento é a combinação entre frequência de consultas de fisioterapia com o valor desta.

Figura 1. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP A).

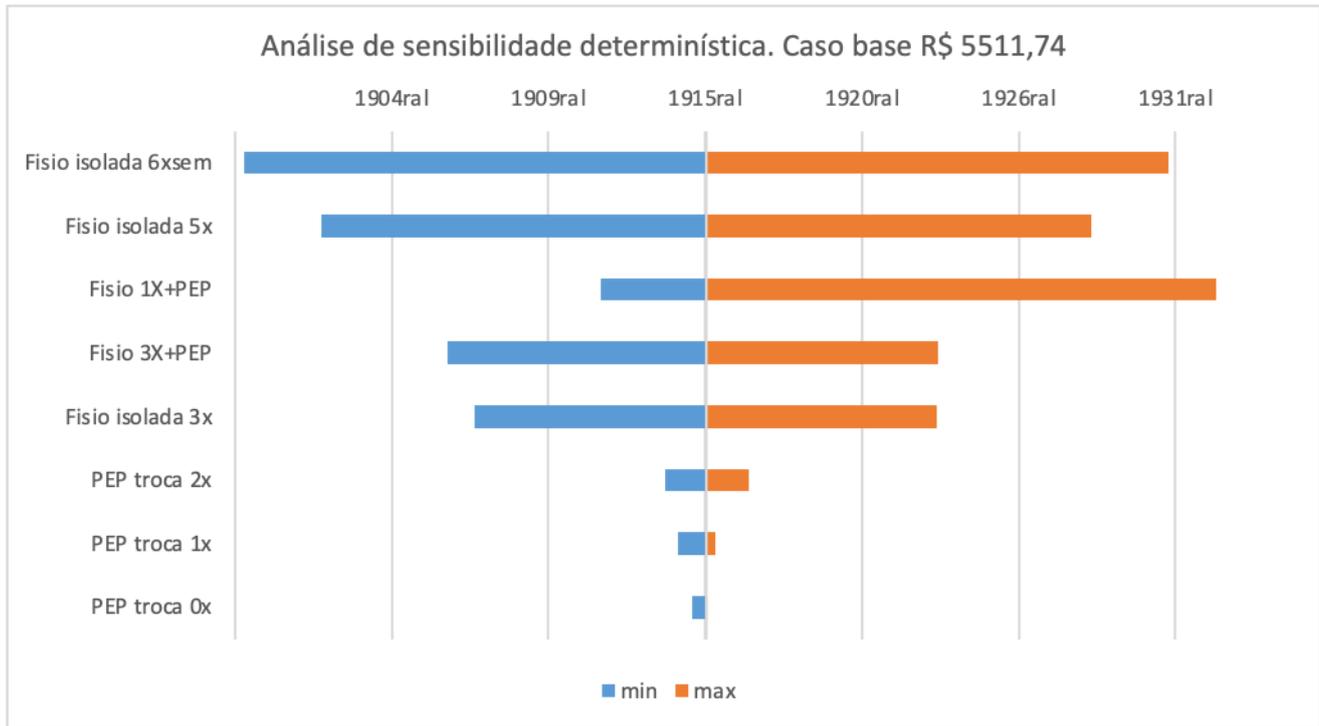
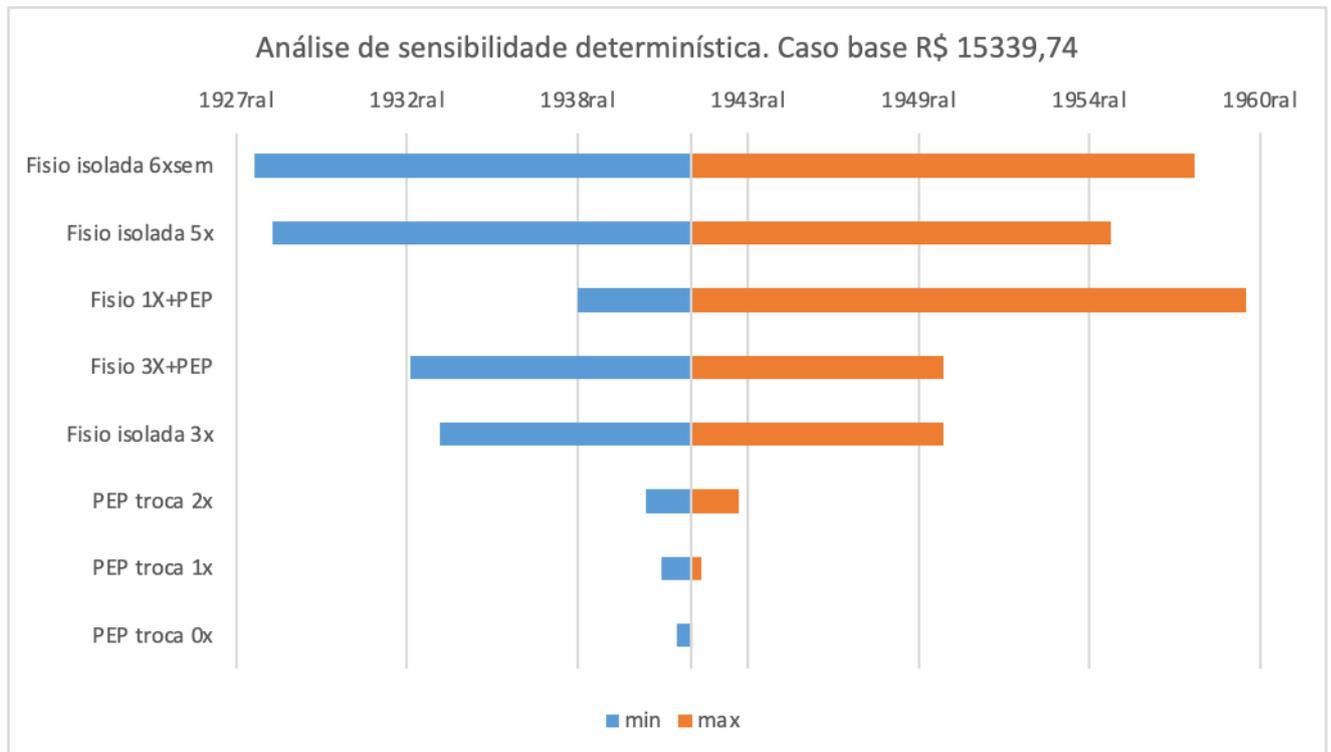


Figura 2. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP B).



7.2. Impacto Orçamentário

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvida de acordo com as recomendações das Diretrizes de AIO do Ministério da Saúde³¹. Detalhes a respeito da metodologia empregada e dos resultados podem ser vistos no ANEXO 3- Análise de Impacto Orçamentário.

A AIO considerou pacientes com FC cadastrados para assistência farmacêutica, componente especializado, no PCDT de FC¹⁵. A previsão para o 1º trimestre de 2021 é que 2.810 usuários venham a receber alfadornase, destes, este dado foi obtido por meio da base Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)¹⁵, acessado em 2 de novembro de 2020. A esta população de 2.810 pessoas, somou-se 1% de demanda induzida, 2% de demanda forçada, oriunda de uma possível falha de restrição ao acesso à tecnologia e por fim, 1% de demanda potencial, de casos judicializados. Estas mesmas porcentagens foram acrescentadas anualmente à população alvo. Com isto o número ficou em 2.922 pacientes na população de base inicial. Para os anos subsequentes, estimou-se que 10% dos pacientes nascidos vivos do FC fariam uso de PEP/EPAP.

Tabela 1. População estimada por ano

ANO	População registrada no componente especializado FC*
2022	2.922
2023	2.883
2024	2.845
2025	2.807
2026	2.769
AIO 5 anos	14.225

Foram construídos cenários para tratamento PEP/EPAP denominados A e B, de acordo com o número de atendimentos semanais com fisioterapeuta. No 1º caso (cenário A) pressupôs-se a necessidade de uma visita semanal e no cenário B as visitas foram três vezes por semana.

Para cada um destes 'regimes' tratamentos com PEP/EPAP (A e B) construiu-se três subcenários com diferentes taxas de restrição do *marketshare* de uso da nova terapia: foram assim três subcenários alternativos que se iniciavam respectivamente com 30% (chegando a 50% no último ano), 50% (chegando a 70% no último ano). No terceiro cenário, todos os pacientes teriam acesso ao PEP/EPAP desde o primeiro ano.

Ao final, além do cenário atual (caso base), houve seis cenários alternativos totais: PEP/EPAP + FISIO uma vez por semana (PEP/EPAP A) com taxas de *marketshare* do novo tratamento iniciais de 30%, 50% e 100% da população alvo, e ainda, PEP/EPAP + FISIO três vezes por semana (= PEP/EPAP B) com taxas de *marketshare* do novo tratamento iniciais de 30%, 50% e 100% da população alvo.

Os custos utilizados na AIO foram extraídos do SIASG, acessado via Banco de Preços em Saúde³², pelo menor preço de compras públicas por pregão. O custo das consultas com fisioterapeuta os valores foram obtidos da tabela SUS, acessados via SIGTAP³⁰, o acesso de ambos se deu em 20 de outubro de 2020.

Os resultados da AIO para cada um dos cenários de *marketshare* e para os dois regimes de tratamento com PEP/EPAP A e B, anualmente, e ao final de um período de cinco anos são apresentados no Quadro 8.

Num cenário no qual 100% da população utilize ao longo de cinco anos o tratamento atual ou de referência, o gasto estimado é de R\$ 21.679.422,73. No mesmo período, se 100% da população alvo, do 1º ao 5º ano usar o tratamento com PEP/EPAP + fisioterapia uma vez por semana, haveria um custo de R\$ 9.578.492,46, já com o uso de PEP/EPAP + fisioterapia três vezes por semana por 100% dos pacientes, em cinco anos, o gasto seria de R\$11.729.364,32. Assim, a nova tecnologia, com acompanhamento uma vez ou três vezes por semana geraria uma economia estimada de, respectivamente, R\$ 12.100.930,27 e R\$ 9.950.058,41 ao longo de cinco anos nos cenários com *market share* de 100%.

A comparação de cenários diversos com a indicação do custo incremental direto com o novo tratamento e o custo incremental, tendo em vista a contabilização dos gastos do tratamento do esquema 'antigo' naqueles que mantêm ainda o seu uso, de acordo com o *marketshare* determinado para cada cenário, está apresentada na Quadro 8.

A análise de impacto orçamentário comparativa, por tipo de tratamento novo: PEP/EPAP A e PEP/EPAP B, em relação ao regime de tratamento atual, anualmente e ao final de cinco anos de tratamento é apresentada no Quadro 8.

Quadro 8. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
População	2922	2883	2845	2807	2769	
Caso Base (Fisioterapia 5x/semana)	R\$ 4.453.128,00	R\$ 4.393.679,81	R\$ 4.335.063,89	R\$ 4.277.268,60	R\$ 4.220.282,44	R\$ 21.679.422,73
PEP/EPAP + Fisioterapia 1x/semana= 30%	R\$ 3.707.439,44	R\$ 3.535.323,72	R\$ 3.367.172,70	R\$ 3.202.907,97	R\$ 3.042.452,56	R\$ 16.855.296,39
PEP + Fisioterapia 1x/semana= 50%	R\$3.210.313,74	R\$ 3.044.834,52	R\$ 2.883.227,10	R\$ 2.725.414,37	R\$ 2.571.320,61	R\$ 14.435.110,34
PEP/EPAP + Fisioterapia 1x/semana= 100%	R\$ 1.967.499,48	R\$ 1.941.233,83	R\$ 1.915.335,91	R\$ 1.889.800,55	R\$ 1.864.622,69	R\$ 9.578.492,46
PEP/EPAP + Fisioterapia 3x/semana= 30%	R\$ 3.839.981,36	R\$ 3.687.891,65	R\$ 3.539.209,88	R\$ 3.393.869,49	R\$ 3.251.805,15	R\$ 17.712.757,54
PEP/EPAP + Fisioterapia 3x/semana= 50%	R\$ 3.431.216,94	R\$ 3.284.584,14	R\$ 3.141.282,87	R\$ 3.001.247,67	R\$ 2.864.414,24	R\$ 15.722.745,86
PEP/EPAP + Fisioterapia 3x/semana= 100%	R\$ 2.409.305,88	R\$ 2.377.142,22	R\$ 2.345.428,86	R\$ 2.314.159,48	R\$ 2.283.327,87	R\$ 11.729.364,32

8. ACEITABILIDADE

As técnicas de depuração das vias aéreas são um componente importante no manejo do paciente com FC. A terapia de depuração mais comumente utilizada nestes pacientes inclui a drenagem postural assistida pela gravidade e técnicas de percussão e vibração. É preconizado que a fisioterapia seja realizada mais de uma vez ao dia, facilitando a mobilização de secreções e diminuindo a progressão da doença pulmonar. Este tipo de intervenção consome muito tempo e esforço e cria uma dependência de outra pessoa para realizá-la, além de alguns pacientes apresentarem desconforto com a aplicação das técnicas, o que pode influenciar a adesão às técnicas de depuração.

O atendimento fisioterápico para reabilitação respiratória, por sessão individual no SUS, tem um custo anual de R\$ 1.524,00. Agrega-se a este valor o uso de medicamentos e a necessidade de hospitalização dos pacientes que apresentam o agravamento do quadro clínico. A adoção da tecnologia como PEP/EPAP favorece a independência dos pacientes e familiares em comparação à fisioterapia tradicional, além de diminuir os deslocamentos até os centros onde a fisioterapia é ofertada (não considerando fisioterapia domiciliar). Este dispositivo possibilita a não dependência da posição do aparelho para a geração da pressão positiva e a possibilidade de fornecer um valor pré-determinado de pressão nas vias de forma segura.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Outros equipamentos destinados a pacientes portadores de FC já são ofertados pelo SUS, sendo assim, as questões de implementação estão consolidadas.

Estes dispositivos são de fácil uso e manutenção, podendo ser utilizados por crianças de três anos de idade ou mais. Entretanto, pacientes e cuidadores devem ser orientados quanto à assepsia e manuseio, contraindicações, bem como instruções sobre quando deve ocorrer a troca da máscara. Essa instrução possui caráter crítico na assistência, uma vez que pacientes com FC são susceptíveis a infecções do trato respiratório superior.

A distribuição destes dispositivos aos pacientes deveria ser realizada e instruída pelos Centros de Referência, que já contam com equipe multidisciplinar especializada. A elaboração de cartilhas instrucionais para a antisepsia do equipamento de forma detalhada poderá ser de grande ajuda para os pacientes, e poderá também ser utilizada como material de apoio pelos profissionais de saúde (enfermagem ou fisioterapia) no ato instrucional.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio à complementação do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, seguem informações encontradas acerca da tecnologia “Dispositivo individual de pressão

expiratória positiva do tipo máscara pressão expiratória positiva (PEP) ou pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP)” para o tratamento da Fibrose Cística.

Tipos de Geração De Tecnologias

ANVISA³²

Em complemento as informações disponibilizadas no Relatório de Recomendação da Conitec, acerca das tecnologias com registros sanitários vigentes, foram realizadas novas busca no site da ANVISA, bem como em sites comerciais, e 2 novos dispositivos foram encontrados. No quadro abaixo são apresentados os dados das novas tecnologias.

Quadro 9. Dispositivos EPAP/PEP com registros ANVISA vigentes.

Fabricante	Modelos	Registro ANVISA	Status
Vent Care Indústria e Comércio	Vent58 CP	80677040016	Vigente
Smits Medical ASD, Inc	Therapep	80228990061	Vigente

1-) O circuito Vent58CP, do fabricante Vent Care Indústria e Comércio, é um sistema composto por máscara com coxim inflável, que pode ser ajustável ao rosto do paciente, que passará pelo processo de fisioterapia, traqueia conjugada, válvula PEEP, tubo T unidirecional, conector adaptador e fixador cefálico. O circuito também permite que seja aplicada a técnica CPAP ao se conectar a traqueia exclusivamente à peça e ao gerador de pulso.

2-) A tecnologia Therapep, do fabricante Smits Medical ASD, Inc, é um dispositivo de pressão positiva expiratória que combina resistência de orifício e estímulo visual, de modo unificado. O dispositivo possui 6 orifícios de tamanhos gradativos. O sistema conta com um adaptador universal, sendo que nele pode ser acoplada inalação.

FDA³³

De modo a contemplar as tecnologias que estão sendo disponibilizadas e comercializadas em cenário internacional, foi realizada pesquisa no site do FDA, onde foram encontrados modelos de dispositivos com aprovação concedida. Dentre os resultados obtidos foram desconsiderados os dispositivos que já são comercializados no mercado do brasileiro, de modo a proporcionar uma melhor prospecção de mercado, bem como os dispositivos que operam com pressão positiva oscilatória. Ressalta-se que também foi evidenciado um modelo PEP, contudo maiores informações acerca da tecnologia não foram encontradas. A seguir no quadro 10, é apresentado o modelo de dispositivo obtido.

Quadro 10. Dispositivo EPAP/PEP com aprovação - FDA.

Marca	Modelo	Número de Identificação	Data da Decisão
Mercury Medical	Resistex	K954492	21/10/1996*

Fonte: FDA, 2021.

1-) O dispositivo Resistex é uma tecnologia com configuração de resistência variável, que pode se ajusta, de acordo com os requisitos respiratórios do paciente. No dispositivo também está presente um sistema de válvula unidirecional que permite que sejam realizadas inalação e exalação, sem que haja a necessidade de que o dispositivo seja retirado da boca do usuário. O equipamento auxilia na eliminação de secreção reduzindo a necessidade de drenagem postural e também possui a capacidade de ser conectado a monitores de pressão e máscara, conforme preferência.

CORTELLIS³⁴, ESPACENET³⁵ e PATENTSCOPE³⁶

De maneira a complementar as pesquisas realizadas acerca da tecnologia, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados de ensaios clínicos e patentes *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope*. Para isto, foram utilizados os descritores “Expiratory Positive Airway”, “Positive Pressure Expiratory”, “Expiratory Positive Airway Pressure AND Cystic Fibrosis” e “Positive Pressure Expiratory AND Cystic Fibrosis”.

Em pesquisa realizada no *Cortellis* e utilizando os descritores supracitados foram encontrados diversos resultados de patentes, sendo que dentre estes foram consideradas os dispositivos de pressão expiratória positiva e as tecnologias com pressão positiva oscilatória. Ainda, ressalta-se que apenas foram considerados os depósitos de patentes a partir do ano 2013. A partir dos resultados encontrados no banco de dados do *Cortellis*, foram realizadas novas pesquisas nos sites e bancos de dados de busca de patentes (*Espacenet* e *Patentscope*). No quadro 11 são evidenciados os depósitos patentários encontrados.

Quadro 11. Patentes dispositivos EPAP/PEP.

Correspondente Internacional			Pedido nacional	
Número de Publicação	Patente	Requerente	Data de Publicação	Observações
US2019240533	Oscillating positive expiratory pressure device	Trudell Medical International	08/08/2019	
WO2021108524	Positive expiratory pressure devices with flutter valve	Rusher, Michael, J	03/06/2021	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação
CN107997924	Positive end-expiratory pressure vibration sputum expectoration apparatus	Hangzhou Julu Medical Devices Co Ltd	08/05/2018	

Fonte: Cortellis, Espacenet e Patentscope, 2021.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As diretrizes clínicas ou agências de ATS do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Haute Autorité de Santé (HAS)* foram consultadas. Contudo, não houve evidências disponíveis de forma suficiente para formular a recomendação para pacientes com FC.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente não há cura para a FC, porém diversos tratamentos visam aumentar a expectativa e a qualidade de vida de vida dos pacientes. A FC é uma doença crônica que requer Fisioterapia Respiratória constante para melhora da ventilação e depuração mucociliar através da remoção da secreção espessa e aderente nestes pacientes. Há evidências de atuais de que a desobstrução das vias aéreas é essencial, mesmo durante os estágios iniciais da doença, para manter a função do sistema respiratório e para prevenção da deterioração associada à infecção e inflamação^{8-11,22,33}.

No contexto da FC, a máscara PEP/EPAP pode ser um meio de fornecer uma efetiva depuração das vias aéreas, melhorar a adesão ao tratamento, possibilitar a independência do paciente e minimizar o desconforto físico da fisioterapia convencional. Contudo, os resultados dos desfechos críticos [função pulmonar (VEF1 ou CVF) e redução no número de exacerbações] apresentados neste relatório não demonstraram diferenças quando a terapia com PEP/EPAP foi comparada à fisioterapia convencional ou drenagem autogênica. Em relação ao desfecho segurança, a terapia com PEP/EPAP e a fisioterapia convencional apresentaram perfil de eventos adversos semelhante. Os estudos incluídos apresentaram risco de viés elevado, tiveram pequeno tamanho amostral e eram altamente heterogêneos. Para os desfechos de eficácia e segurança considerados, a qualidade da evidência foi graduada como muito baixa, demonstrando a necessidade de mais estudos controlados randomizados para responder esta pergunta.

Em relação ao desfecho adesão ao tratamento, a terapia com PEP/EPAP se mostrou ser superior à fisioterapia convencional. Apesar de não referidos como desfechos de interesse, a preferência e segurança dos pacientes são quesitos importantes ao se avaliar a tecnologia. Nos estudos analisados, a preferência pelo uso de máscara PEP/EPAP estava associado aos termos praticidade e facilidade.

As principais limitações encontradas nos estudos estão relacionadas ao alto risco de viés e a certeza muito baixa nos resultados, principalmente no que diz respeito à imprecisão dos resultados. A qualidade da evidência variou entre os estudos realizados ao longo de alguns dias até os ensaios clínicos randomizados com duração de um ano. Amostras pequenas e desistências em alguns estudos provavelmente impactaram na precisão dos resultados e na qualidade das evidências.

Em relação à avaliação econômica, a escolha do tipo de análise (custo-minimização), baseou-se nos achados da literatura revisada para este relatório, que indicou uma similaridade estatística e clínica na comparação dos dois

tratamentos (dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP e fisioterapia realizada pelo profissional sem uso deste equipamento), no contexto específico do tratamento de pacientes com FC em relação à eficácia e segurança. O valor do custo incremental, por indivíduo, em 1 ano seria de R\$ -19.058,26 e R\$ - 9.230,26 para o tratamento aqui chamado de PEP A (dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP associado a 1 sessão de fisioterapia semanal) e do tipo B (dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP associado a 3 sessões de fisioterapia semanais), respectivamente.

A AIO indicou que o gasto estimado é de R\$ 21.679.422,73 num cenário no qual 100% da população utilize ao longo de cinco anos o tratamento atual ou de referência. No mesmo período, se 100% da população alvo, do 1º ao 5º ano, usar o tratamento com PEP/EPAP + fisioterapia uma vez por semana, haveria um custo de R\$ 9.578.492,46. Já com o uso de PEP/EPAP + fisioterapia três vezes por semana por 100% dos pacientes, em cinco anos, o gasto seria de R\$11.729.364,32. Assim, a nova tecnologia, com acompanhamento uma vez ou três vezes por semana geraria uma economia estimada de, respectivamente, R\$ 12.100.930,27 e R\$ 9.950.058,41 ao longo de cinco anos nos cenários com *marketshare* de 100%. Convém ressaltar que estas estimativas econômicas se associam a dois aspectos fundamentais: 1) a definição de que existe disponibilidade e acompanhamento efetivo por profissional da fisioterapia cinco vezes por semana para estes pacientes; 2) o pressuposto do uso do dispositivo de PEP/EPAP implicaria na redução da necessidade do atendimento individual com o fisioterapeuta.

Por fim, destaca-se que estudos de ATS têm limitações inerentes por não se tratar de um estudo primário, sendo que sua relevância e qualidade estão intimamente ligados à robustez e à confiabilidade dos dados clínicos primários. Ademais, nenhuma agência de ATS de outro país avaliou essas tecnologias especificamente e, portanto, não há como se espelhar em suas decisões.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública conjunta para Perspectiva do Paciente sobre Fisioterapia com dispositivo individual de pressão (PEP/EPAP) ou ventilação não invasiva para o tratamento da fibrose cística durante o período de 28/07/2021 a 04/08/2021, que contou com cinco inscrições. A definição dos representantes titular e suplente ocorreu mediante sorteio, dando preferência aos inscritos como pacientes. Durante a apreciação inicial do tema na 101ª Reunião da Conitec, realizada no dia 02/09/2021, na condição mãe de dois pacientes com fibrose cística, a representante titular relatou que o casal de filhos gêmeos, atualmente com 14 anos, foi diagnosticado com a doença quando tinha um mês e meio de vida. Ambos têm a mesma mutação genética, mas o menino apresenta manifestações mais graves da doença. Em relação à experiência como familiar de pacientes e fisioterapeuta, destacou que a fibrose cística afeta a qualidade de vida e a rotina de toda a família e, inclusive, motivou a sua reorientação profissional na área de fisioterapia respiratória hospitalar para proteger a saúde dos filhos. Do ponto de vista da participante, nos casos de fibrose cística, desde o diagnóstico, a

necessidade de fisioterapia respiratória é diária e a recomendação de fisioterapia com fisioterapeuta tem duas limitações importantes, quais sejam, a oferta do tratamento pelo SUS e a adesão de pacientes e familiares. Segundo ela, o tratamento é realizado em centros de referência para fibrose cística com reavaliações e orientações para continuidade em casa. Além disso, como a doença é multissistêmica e progressiva, o tratamento é extenso, diário e ininterrupto e, na perspectiva da participante, tem forte impacto na rotina das famílias, tornando a adesão um grande desafio. Ela argumenta ainda que a diversidade de recursos, técnicas fisioterapêuticas e/ou dispositivos para melhorar a fisioterapia pode potencializar a condição pulmonar, facilitar a higienização brônquica e manter ou aumentar o fluxo respiratório para deslocar a secreção, mais difícil de remover nos casos de fibrose cística. Quanto ao uso da tecnologia em avaliação, a participante informou que os filhos fazem uso do EPAP desde os seis anos de vida e, em geral, com boa resposta. Segundo ela, a filha usa o EPAP diariamente combinado com outras técnicas e consegue manter as condições do pulmão. Já o filho, em virtude da evolução da doença, de exacerbações com internação recorrente e piora da qualidade de vida, passou a utilizar também o BiPAP sem oxigênio, pela manhã e à noite, em torno de 50 min a 1h, associado a outras técnicas respiratórias tradicionais. De acordo com a participante, a utilização do dispositivo resultou em controle dos sintomas, estabilização do quadro clínico, diminuição de internações e do uso de antibióticos, bem como representou melhora expressiva da qualidade de vida do paciente, permitindo-lhe dormir, comer, ganhar peso e estudar, por exemplo. Ela também acrescentou que os dispositivos EPAP e BiPAP são recursos fisioterapêuticos importantes para mudar o prognóstico dos pacientes com fibrose cística e não devem ser fornecidos pelo sistema público de saúde somente a pacientes com a doença em fase mais avançada. Na sua visão, os fisioterapeutas podem avaliar a necessidade de uso dos respectivos dispositivos no tratamento fisioterapêutico dos pacientes com fibrose cística, bem como orientar os usuários quanto aos cuidados com os aparelhos. Ainda considerando a experiência dos seus filhos e a sua prática como fisioterapeuta, a representante ponderou que a oferta de um aparelho EPAP e/ou BiPAP com duas máscaras por ano é suficiente para o tratamento, sendo relevante a avaliação das condições de funcionamento do dispositivo pelo fisioterapeuta. A participante referiu-se ao alto custo financeiro dos dispositivos, o que ainda é um impedimento para que grande parte das famílias possa adquiri-los.

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

14. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

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

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

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

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

Por fim, a SAPS não apresentou nenhuma informação.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros da Conitec presentes na 103ª reunião do plenário, realizada de maneira virtual no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística.

16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº101 foi realizada entre os dias 24/11/2021 e 13/12/2021. Foram recebidas 53 contribuições, sendo nove pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 44 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

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

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

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

16.1 Contribuições técnico-científicas

Todas as contribuições recebidas de cunho técnico-científico foram a favor à recomendação preliminar da Conitec, pela incorporação da Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística. Foi anexado um documento e avaliado de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório.

16.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (97%), predominando familiar, amigo ou cuidador de paciente (43%) (TABELA 2).

Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº101 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física		
Paciente	0	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	5	56
Profissional de saúde	1	11
Interessado no tema	2	22
Pessoa Jurídica	1	11
Total	9	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, 62% dos pacientes eram do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele parda (75%), na faixa etária de 40 a 59 anos (75%) e da região Sudeste (75%) (TABELA 3).

Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 101 por meio do formulário técnico científico

Características demográficas	N	%
Sexo		
Feminino	5	62
Masculino	3	38
Cor ou Etnia		
Amarelo	0	0
Branco	2	25
Indígena	0	0
Pardo	6	75
Preto	0	0
Faixa etária		
menor 18	0	0
18 a 24	0	0
25 a 39	2	25
40 a 59	6	75
60 ou mais	0	0
Regiões brasileiras		
Norte	0	0
Nordeste	2	22
Sul	0	0
Sudeste	7	78
Centro-oeste	0	40

16.1.2 Evidência Clínica

Foi identificada apenas uma contribuição em relação a evidência clínica, sendo esta descrita abaixo:

“Tratamento eficazes.”

16.1.3 Avaliação econômica

Houve apenas uma contribuição alusivas à avaliação econômica, sendo esta descrita abaixo:

“O tratamento é muito caro”.

16.1.4 Análise de Impacto Orçamentário

Apenas uma contribuição foi feita em relação ao impacto orçamentário, sendo esta descrita abaixo:

“O que afeta o orçamento é a corrupção. A saúde é direito do cidadão.”

16.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas

A empresa MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA fez um remanejo das informações incluindo trechos novos. De acordo com a empresa, estes trechos vão ao encontro com a literatura científica da área e com dados da própria empresa. Contudo estes elementos não foram utilizados para embasar a tecnologia e sim, para contextualizar a doença. Dessa forma, os trechos sugeridos não foram adicionados ao relatório.

16.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 44 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, destaca-se que 27 participantes declararam não ter experiência com os medicamentos avaliados no relatório. Houve 42 contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec e duas contrárias.

Foi reportado que duas referências foram anexadas, contudo nenhum documento foi enviado.

16.2.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (97%), predominando familiares, amigos ou cuidador de paciente (77%) (Tabela 4).

Tabela 4. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 101 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física		
Paciente	4	9
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	34	77
Profissional de saúde	3	7
Interessado no tema	3	7
Pessoa Jurídica	0	0
Total	44	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (84%), de cor branca (52%), faixa etária de 40 a 59 anos (45%) e da região Sudeste (45%) (Tabela 5).

Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 101 por meio do formulário de experiência ou opinião

Características demográficas		N	%
Sexo	Feminino	37	84
	Masculino	7	16
Cor ou Etnia	Amarelo	0	0
	Branco	23	52
	Indígena	0	0
	Pardo	20	45
	Preto	1	2
Faixa etária	menor 18	0	0
	18 a 24	2	5
	25 a 39	18	43
	40 a 59	19	45
	60 ou mais	3	7
Regiões brasileiras	Norte	1	2
	Nordeste	15	34
	Sul	7	16
	Sudeste	20	45
	Centro-oeste	1	2

16.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas três contribuições sobre experiências como profissional de saúde com as tecnologias. Duas contribuições concordaram com a recomendação da CONITEC. As recomendações podem ser representadas pelos trechos a seguir:

“Atualmente, ocorre na prática é que, a PEP/EPAP tem mostrado boa resposta terapêutica nos pacientes acompanhados em nosso ambulatório de Fibrose Cística, além de conferir independência aos pacientes e garantir a fisioterapia respiratória domiciliar diária de forma mais eficaz, auxiliando não somente no processo de remoção de muco, como também, na expansão pulmonar, com conseqüente diminuição da ocorrência de atelectasias, sendo esta uma das complicações pulmonares mais comuns, somado a essa questão, também temos a diminuição de pacientes necessitando ser submetido ao procedimento de broncoscopia, além da diminuição na frequência de internações impactando na qualidade de vida dos pacientes com Fibrose Cística. Ressalto, que a pressão regulada e a reavaliação para ajustes dessa pressão no dispositivo devem ser realizadas pelo Fisioterapeuta.”

“Por ser um tratamento necessário para esta patologia e alto custo deve ser oferecido pelo governo gratuitamente.”

Uma contribuição discordou com a recomendação preliminar e apresentou argumentações que se baseou no seguinte fundamento:

“Não, porque tem muito desvio de dinheiro público e acabam por tirar a venda das farmácias. Deveria haver somente para o paciente pobre.”

16.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas quatro contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias. Todas concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições são representadas pelo trecho a seguir:

“Deve ser incorporado para permitir uma maior ventilação no pulmão, o que irá reduzir muito a quantidade de infecções, internações e consequentemente melhorando a qualidade de vida do paciente.”

16.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Foram recebidas 34 contribuições sobre experiências como familiar, cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada. Todas concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

“A terapia de PEP deve ser incorporada ao SUS para esses pacientes pois possibilita remover secreção e ventilação pulmonar em todas as faixas etárias., os aparelhos de PEP são os mais recomendados para os pacientes com fibrose cística.”

“O EPAP é o padrão ouro na fisioterapia respiratória. Imprescindível para pacientes com FC, pois a necessidade de fisioterapia é muito intensa e pelo menos duas vezes ao dia.”

“O uso do PEP E EPAP, segundo estudos, é de enorme importância para os portadores de Fibrose Cística. Conforme dados, estes aparelhos forçam o pulmão a ter uma eficácia melhor e, em alguns casos, pacientes voltaram a ter significativa melhora no seu VF 1. Meu filho possui apenas 4 anos, ainda não pode e não precisou fazer o uso do aparelho, mas caso venha a precisar, espero poder contar com esse importante equipamento para a qualidade de vida dele.”

16.2.5 Experiência como interessado no tema

Foram recebidas três contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas. Destas, uma discordou da recomendação preliminar da CONITEC, baseando-se no seguinte fundamento:

“Esse tipo de ventilação positiva não melhora o nível de oxigenação sanguínea. Além disso causa enfraquecimento e atrofia da musculatura torácica-pulmonar dificultando a recuperação do paciente.”

Dentre as duas contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, apenas uma registrou comentário descrito abaixo:

“Está resguarda na constituição Federal 1988 que a saúde é direito fundamental e dever do estado.”

16.3 Avaliação global das contribuições

A Consulta Pública nº101 foi realizada entre os dias 24/11/2021 e 13/12/2021. Foram recebidas 53 contribuições, sendo nove pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 44 pelo formulário para contribuições sobre

experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. Todas as contribuições recebidas de cunho técnico-científico foram a favor à recomendação preliminar da Conitec, pela incorporação da tecnologia. Em relação as contribuições sobre experiência ou opinião, houve 42 contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec e duas contrárias. Não foram apresentadas novas evidências científicas acerca dispositivo PEP/EPAP para o tratamento da FC, tampouco novas considerações de custo.

17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 710/2022.

18. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 28, DE 31 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da fibrose cística.

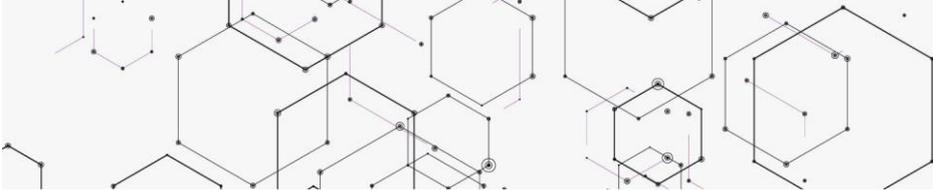
Ref.: 25000.125548/2021-25, 0025866709.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística.

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

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



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

SANDRA DE CASTRO BARROS

18. REFERÊNCIAS

1. McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11).
2. Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(7).
3. Athanzio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis TT - Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J bras pneumol.* 2017;
4. Hernandez NA. Recomendação Brasileira de Fisioterapia na Fibrose Cística: um guia das boas práticas clínicas. ASSOBRAFIR. 2019.
5. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr.* 1998;132(4):589–95.
6. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(2).
7. Price A, Radhakrishnan D. Section 6: Home Ventilation in children with chronic lung diseases. *Can J Respir Crit care Sleep Med.* 2018;2(sup1).
8. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(10).
9. Brauer S. Nonpharmacologic airway clearance therapies. *Aust J Physiother.* 2007;53(1):67.
10. Pryor JA, Tannenbaum E, Scott SF, Burgess J, Cramer D, Gyi K, et al. Beyond postural drainage and percussion: Airway clearance in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(3):187–92.
11. Gursli S, Haanaes OC. Lung physiotherapy in cystic fibrosis. *Tidsskr den Nor laegeforening.* 1991;111(6):720–2.
12. Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens. *N Engl J Med.* 1991;
13. Audrézet MP, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, et al. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: Implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet Med.* 2015;
14. Braggion C, Cappelletti LM, Cornacchia M, Zanolla L, Mastella G. Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: A cross-over randomized study. *Pediatr Pulmonol.* 1995;
15. Ministério da Saúde. CONITEC Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. 2021;

16. Gaskin L, Corey M, Shin J, Reisman JJ, Thomas J TD. Long term trial of conventional postural drainage and percussion vs. positive expiratory pressure. *Pediatr Pulmonol.* 1998;
17. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AGF. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;131(4):570–4.
18. ASPEREN PPV, JACKSON L, HENNESSY P, BROWN J. Comparison of a positive expiratory pressure (PEP) mask with postural drainage in patients with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 1987;
19. Darbee J, Jehan A BK. DTPA aerosol ventilation evaluates the eFectiveness of PEP mask in the treatment of cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1995;8 Suppl 19.
20. Osman LP, Roughton M, Hodson ME, Pryor JA. Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2010;
21. Darbee JC GB. Positive expiratory pressure breathing and gas distribution in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;Suppl 20:3.
22. Pflieger A, Theissl B, Oberwaldner B, Zach MS. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: A comparative study of high-pressure pep and autogenic drainage. *Lung An Int J Lungs, Airways Breath.* 1992;170(6):323–30.
23. Mortensen J, Falk M, Groth S, Jensen C. The effects of postural drainage and positive expiratory pressure physiotherapy on tracheobronchial clearance in cystic fibrosis. *Chest.* 1991;
24. McIlwaine M, Davidson AGF. A comparative trial of positive expiratory pressure, autogenic drainage and conventional percussion and drainage techniques. *Pediatr Pulmonol.* 1991;Suppl 2:13.
25. Steen H, Redmond A, O’Neil D. Evaluation of the PEP mask in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80(1).
26. Tyrrel J, Hiller E, Martin J. Face mask physiotherapy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1986;61(6):598–600.
27. Kantor Junior O. Testes de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J pediatr (Rio J).* 1997;73(3):145–50.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr;336(7650):924–6.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. 2021.
30. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
31. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012. 76 p.

32. Banco de preços em saúde. Dados das compras do SIASG (sistema de aquisições governamentais). BPS.
33. Ghasempour M, Bilan N, Rezazadehsaatlou M. Positive Expiratory Pressure (PEP) versus Conventional Chest Physiotherapy in Pediatric Patients with Acute Exacerbation of Cystic Fibrosis. *Int J Pediatr.* 2019;7(1):8881–8.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística para o tratamento da Fibrose Cística

Brasília – DF

Novembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do uso de dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva (PEP) ou pressão positiva expiratória nas vias aéreas (EPAP), individuais do tipo máscara, no tratamento de pacientes com Fibrose Cística (FC) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança dos dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva de uso individual do tipo máscara PEP/EPAP no tratamento de pacientes com FC. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de pesquisa: Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística (EPAP) é mais eficaz e segura que a terapia convencional (tais como drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem) quanto à melhora da função pulmonar e/ou redução de exacerbações em pacientes com Fibrose Cística?

População-alvo: Pacientes com Fibrose Cística.

Tecnologia: Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística.

Comparador: técnicas tradicionais de fisioterapia, tais como drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library, com acesso em 31 de agosto de 2020. Foram incluídos estudos completos do tipo revisão sistemática (com ou sem meta-análise) ou ensaio clínico randomizado (ECR). Os desfechos primários avaliados foram: melhora da função pulmonar por meio da espirometria e redução do número de exacerbações. Os desfechos secundários foram: adesão ao tratamento e eventos adversos. Foram encontradas 413 publicações (Medline=76, EMBASE=212 e Cochrane Library=125), das quais 132 estavam duplicadas entre as bases. Um total de 281 publicações foi triado por título e resumo, e um total de 17 artigos foi triado para elegibilidade. Ao final, foram incluídas três revisões sistemáticas (RS). Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas definiu-se, *a priori*, que seria utilizada a ferramenta AMSTAR-2. Para a avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) com classificação de evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade, para cada desfecho e em cada comparação.

Síntese das evidências: As comparações foram PEP/EPAP *versus* ciclo ativo da respiração, PEP/EPAP *versus* drenagem postural com percussão e vibração e PEP/EPAP *versus* drenagem autogênica. Dentre todas as análises realizadas, houve diferença entre os grupos drenagem postural com percussão e vibração *versus* PEP/EPAP apenas para o desfecho função pulmonar (mudança em capacidade vital forçada, em % predito), com tempo de intervenção entre seis e 12 meses [diferença média= 8,74% (IC 95% 1,44 a 16,04)]. Contudo, o resultado do estudo representado com um *box plot* mostra a mudança em porcentagem do predito. O valor que representaria uma resposta a intervenção deveria ser maior que 12%. Dessa forma, o valor descrito no resultado está dentro da variabilidade da medida segundo o consenso de espirometria. Em relação a qualidade metodológica, avaliada pela ferramenta AMSTAR 2, as RS incluída apresentaram qualidade moderada.

Qualidade da evidência (GRADE): A certeza nas evidências foi avaliada como muito baixa, independentemente da comparação, para todos os desfechos avaliados, utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer

Este parecer técnico-científico (PTC) visa analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva de uso individual do tipo máscara (PEP)/ pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) no tratamento de pacientes com Fibrose Cística (FC) no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

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

5. MÉTODOS

5.1. Pergunta de pesquisa

Pergunta: Fisioterapia com dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva de uso individual (máscara PEP/EPAP), do tipo máscara, é mais eficaz e segura do que as técnicas tradicionais de fisioterapia, como drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares) em pacientes com Fibrose Cística?

Os termos de busca utilizados nas bases de dados foram amplos e não incluíram comparadores de interesse, com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca. A última checagem nos bancos de dados foi realizada em 31/08/2020. As estratégias de busca estão descritas no Quadro 12.

Quadro 12. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*) estruturada.

População	Pacientes com Fibrose Cística
Intervenção (tecnologia)	Fisioterapia com dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva de uso individual (máscara PEP/EPAP)
Comparação	Drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários: Melhora da função pulmonar (dados de espirometria), redução de exacerbações Secundários: adesão ao tratamento, eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado

5.2. População

Pacientes com Fibrose Cística

5.3. Intervenção

Fisioterapia com dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva de uso individual (máscara PEP/EPAP).

5.4. Comparadores

Drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem (sem o uso de equipamentos auxiliares).

5.5. Desfechos

- Primários: Melhora da função pulmonar (dados de espirometria), redução de exacerbações.
- Secundários: adesão ao tratamento, eventos adversos.

5.5. Elegibilidade

Como critérios de inclusão, foram incluídos somente os artigos que apresentaram as seguintes características:

- Pacientes com Fibrose Cística.
- Tipo de estudo: estudos completos do tipo revisão sistemática com ou sem meta-análise ou ensaio clínico randomizado (ECR).
- Em relação à intervenção: estudos que utilizaram dispositivos individuais de pressão expiratória positiva.

Foram excluídos os estudos:

- Publicados em qualquer língua que não inglês, português ou espanhol.
- Que apresentaram outros delineamentos que não revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado, bem como estudos não publicados de forma completa ou publicados somente em anais de congressos.
- Que incluíram comparadores que não os de interesse, como Oscipep, PEP *bottle*, Hi-PEP, ventilação não invasiva, *Acapella*®, *Flutter*®, etc.
- Que incluíram desfechos que não os de interesse.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 31 de agosto de 2020. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: PUBMED (via Medline), EMBASE e Cochrane Library. Não houve restrições com relação à data de publicação e em relação ao idioma na busca inicial. A Tabela 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Tabela 6. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base	Estratégia de Busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via Pubmed	("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields])) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("EPAP"[All Fields] OR "PEP"[All Fields]) Data: 31/08/2020	76
EMBASE	('cystic fibrosis':all) AND ('EPAP:all' OR 'PEP:all') Data: 31/08/2020	212
Cochrane Library	[all text] cystic fibrosis AND [all text] (EPAP OR PEP) Data: 31/08/2020	125

6.2. Seleção dos estudos e análise dos dados

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um avaliador e baseado nos critérios de elegibilidade preestabelecidos acima. Caso houvesse dúvidas sobre a exclusão de alguma referência, um segundo avaliador era requerido para avaliação e acordo entre os avaliadores. Esse processo foi realizado com o uso da plataforma Rayyan¹. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, um avaliador realizou a triagem das referências por meio da leitura dos títulos e resumos, levando em conta os critérios de elegibilidade. Depois, o mesmo avaliador realizou a leitura de textos completos.

6.3. Risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas neste PTC definiu-se, *a priori*, que seria utilizada a ferramenta AMSTAR-2².

6.4. Análise de dados

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

6.5. Avaliação da qualidade da evidência

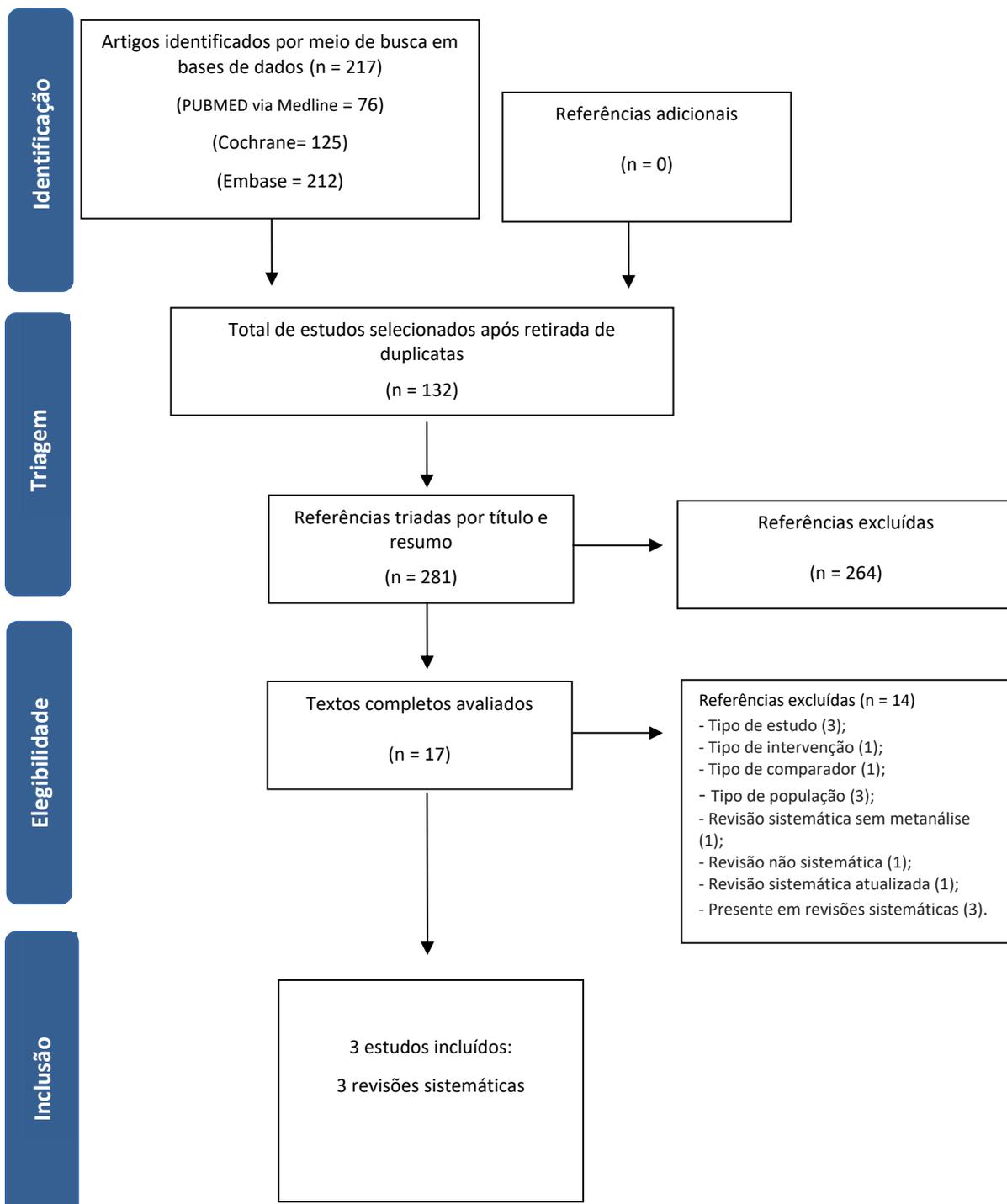
Para a avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³. O sistema GRADE classifica o conjunto de evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade, para cada desfecho e em cada comparação. Os fatores que podem reduzir (*downgrade*) a qualidade da

evidência são as limitações metodológicas (risco de viés); evidência indireta; inconsistência dos resultados. (heterogeneidade não explicada); imprecisão; e viés de publicação.

7. RESULTADOS

Ao todo, foram recuperadas 413 referências. Após a retirada de duplicatas, foram triadas 281 referências por título e resumo. Após todas as etapas de seleção e checagem de referências (Figura 3), foram selecionadas três revisões sistemáticas com meta-análise publicadas entre 2016 e 2019⁴⁻⁶. O processo de seleção dos estudos e os motivos para as outras exclusões são relatados na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma da seleção de estudos



7.1. Caracterização dos estudos selecionados

A RS de Mckoy et al, 2016⁴ teve o objetivo de comparar a eficácia clínica da PEP/EPAP *versus* drenagem postural com percussão e vibração em pessoas com fibrose cística. Os desfechos da RS foram função pulmonar e redução do número de exacerbações. No total, cinco estudos, incluindo 110 participantes, compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus* o PEP/EPAP. A idade dos participantes variou de seis anos a 63 anos em todos os estudos, e a idade média foi de 22 anos. O número total de participantes dos estudos individuais variou de sete a 65 participantes. Dois estudos (incluindo 28 participantes) compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus* drenagem postural com percussão e vibração + PEP/EPAP^{7,8}; dois estudos (incluindo 53 participantes) compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus* o PEP^{9,10}; e um estudo (incluindo 29 participantes) comparou drenagem postural com percussão e vibração + fisioterapia respiratória convencional *versus* PEP/EPAP¹¹. Um estudo foi de desenho paralelo e quatro estudos eram estudos cruzados^{7,8,10,11}. A duração total dos estudos variou entre um dia e três anos.

A RS de McComarck et al, 2017⁵ teve o objetivo de comparar a eficácia clínica da PEP/EPAP *versus* drenagem autogênica em pessoas com fibrose cística. O desfecho primário da RS foi função pulmonar. Os desfechos secundários foram redução do número de exacerbações e eventos adversos. A idade dos participantes variou entre sete e 63 anos, com uma ampla variedade da gravidade da FC. Apenas dois estudos (48 participantes) da revisão foram compatíveis com os critérios de inclusão deste relatório^{9,12}. A duração total dos estudos foi de quatro dias e dois anos.

A RS de McIlwaine et al, 2019⁶ teve o objetivo de comparar a eficácia clínica da PEP/EPAP *versus* ciclo ativo da respiração ou drenagem postural com percussão e vibração em pessoas com fibrose cística. Os desfechos da RS foram função pulmonar, redução do número de exacerbações e eventos adversos. Cinco estudos (155 participantes) compararam drenagem postural com percussão e vibração *versus* PEP/EPAP, seis estudos cruzados (95 participantes) compararam ciclo ativo da respiração *versus* PEP/EPAP. O número total de participantes dos estudos individuais variou de 6 a 107 participantes. A duração total dos estudos foi de um dia a sete dias.

Quadro 13. Características dos estudos selecionados.

Estudo	Estudos individuais/ Pacientes (n)	Intervenções	Desfechos
McIlwaine, 2019 ⁶	6 estudos cruzados (N= 95)	1. PEP/EPAP 2. Ciclo ativo da respiração	1. Função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Mudança em FEV₁ % predito 2. Número de exacerbações
McIlwaine, 2019 ^{6**}	5 estudos sendo 3 estudos cruzados (N=155)	1. PEP/EPAP 3. PDVD	1. Função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Mudança em FEV₁ % predito Mudança em FCV % predito Mudanças em FEF₂₅₋₇₅ (% predito). 2. Número de exacerbações 3. Eventos adversos
McCormak, 2017 ^{5**}	2 estudos (N= 54)	1. PEP/EPAP 2. Drenagem autogênica	1. Função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> FEV FEV₁ % do predito
Mckoy, 2016 ⁴	5 estudos N=110 participantes	1. PEP/EPAP 2. PDVD	1. Função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> FEV₁ FVC

*Dados não reportados

**Resultados provenientes de estudos individuais

DM: diferença de média, IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; FET: técnica da expiração forçada; PEP: Pressão expiratória positiva; PDVD: drenagem postural com percussão e vibração; FEF: fluxo expiratório forçado; FEV: Volume expiratório forçado; FEV1: FEV em um segundo; FVC: capacidade vital forçada; NA: não se aplica.

7.2. Avaliação da qualidade metodológica

As RS apresentaram moderada qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR-2¹³. De acordo com essa avaliação, as RS apresentaram, de forma geral, falhas em domínio crítico e mais de uma falha em domínios não críticos. A falha em domínio crítico decorreu devido ao pequeno número de estudos, não sendo possível efetuar a análise do risco de viés por meio de gráfico de funil. As falhas em domínios não críticos foram: a) não é descrita a fonte de financiamento dos estudos individuais; b) apesar de planejada, não foi possível investigar a heterogeneidade através de análise de sensibilidade baseada na qualidade metodológica dos estudos. Os detalhes das avaliações estão descritos nas tabelas 2, tabela 3 e tabela 4.

Tabela 7. Avaliação da qualidade metodológica da RS de Mckoy et al, 2016 usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

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

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

Tabela 8. Avaliação da qualidade metodológica da RS de McCormak, 2017 usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

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

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

Tabela 9. Avaliação da qualidade metodológica da RS de McIlwaine, 2017 usando a ferramenta AMSTAR 2.0.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes

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

7.3. Síntese dos resultados

7.3.1. Desfechos primários

7.3.1.1. Melhora da Função Pulmonar

7.3.1.1.1. Mudança em volume expiratório forçado em um segundo (FEV₁) % predito

- **PEP/EPAP versus fisioterapia convencional**

Na RS de McIlwaine et al., 2019⁶, cinco estudos (148 participantes) mediram o VEF₁^{12,14-17}. Nas avaliações em curto prazo (até sete dias), um estudo (16 participantes) mediu o VEF₁ após quatro tratamentos (durante dois dias) de PEP/EPAP e drenagem postural com técnicas de fisioterapia respiratória e não encontrou diferenças no VEF₁ (% predito) (evidência de baixa qualidade). Nas avaliações em longo prazo (mais de sete dias), quatro estudos (119 participantes) mediram o VEF₁ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias (evidência de baixa qualidade)^{12,16}. Nenhuma diferença significativa no VEF₁ foi demonstrada após um mês de PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, diferença média (DM): 0,60% predito (intervalo de confiança de 95%, IC 95%: -6,33 a 7,53)¹⁶, ou depois de três meses de PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM: 0,50% predito (IC 95%: -3,68 a 2,68).

Na revisão de Mckoy et al., 2016⁴, dois estudos avaliaram FEV₁^{9,11}. Um estudo não encontrou diferença significativa na média final (desvio padrão) de FEV₁ entre os grupos fisioterapia convencional (1,94 (0,80) litros) e o grupo PEP/EPAP (2,02 (1,17) litros)⁹. Uma comparação entre fisioterapia convencional e PEP/EPAP não pode ser feita no segundo estudo porque o grupo de tratamento PEP/EPAP continha apenas um participante antes do primeiro cruzamento¹¹.

- **PEP/EPAP vs Ciclo ativo da respiração**

Na revisão de McIlwaine et al., 2019⁶, dois estudos (21 participantes) mediram o VEF₁ após um único tratamento^{18,19}. No primeiro estudo (seis participantes), não houve diferença significativa no VEF₁ (% previsto) após PEP/EPAP comparado ao grupo de ciclo ativo da respiração¹⁸. Três estudos (56 participantes) mediram o VEF₁ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias^{8,20,21}. Em um estudo (28 participantes), nenhuma diferença no VEF₁ (% do previsto) foi demonstrada entre os grupos após um mês de tratamento²¹. Da mesma forma, após dois meses de PEP/EPAP ou ciclo ativo da respiração (18 participantes) não houve diferenças significativas²⁰, nem em um estudo adicional (10 participantes) após dois meses de PEP/EPAP ou ciclo ativo da respiração⁸.

- **PEP/EPAP vs. Drenagem autogênica**

Todos os três estudos (62 participantes) relataram o VEF como resultado, mas usaram unidades de medida diferentes e não foi possível combinar quaisquer dados^{8,19,22}. O primeiro estudo relatou VEF (L) no início e no final dos 12 meses de tratamento⁹. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o grupo drenagem autogênica e grupo PEP/EPAP foi encontrada [DM= 0,62 L (IC 95%: -0,30 a 1,54)] (evidência de baixa qualidade). O resultado do segundo estudo mostrou que o VEF % previsto era medido repetidamente antes, durante e após os tratamentos de fisioterapia durante o período

de estudo de cinco dias¹⁹; no terceiro estudo VEF % previsto foi mensurado no início e no final após dois meses de acompanhamento. Os dois últimos estudos não reportaram nenhuma diferença significativa na relação volume expiratório forçado/ capacidade vital forçada (VEF/CVF) quando cada grupo realizou as intervenções. Os dados de ambos os estudos não estavam disponíveis.

7.3.1.1.2. Mudança em CVF (% predito)

- **PEP/EPAP vs fisioterapia convencional (PDPV)**

Na RS de McIlwaine et al., 2019⁶, cinco estudos (151 participantes) mediram a CVF após uma série de tratamentos durante mais de sete dias^{12,15-17,23}. Após um mês de tratamentos duas vezes ao dia com PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, nenhuma diferença significativa em CVF foi encontrado em adolescentes (19 participantes)²³, ou em crianças e adolescentes (13 participantes)¹⁶. Em um outro ECR (13 participantes), nenhuma diferença na CVF foi demonstrada após três meses de PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM 2,09 (IC 95%: -5,46 a 9,64)¹⁷. No final de um estudo de um ano (40 participantes), a média de CVF para o grupo PEP/EPAP aumentou 6,57% do previsto, e a média de CVF para o grupo PDPV diminuiu em aproximadamente 2,17% do previsto, DM: 8,74 (IC 95% 1,44 a 16,04)¹². Contudo, o resultado do estudo, representado com um *box plot*, mostra a mudança em porcentagem do predito. O valor que representaria uma resposta a intervenção deveria ser maior que 12%. Dessa forma, o valor descrito no resultado está dentro da variabilidade da medida segundo o consenso de espirometria²⁴. Em um estudo de dois anos (66 participantes), não houve diferença significativa nas taxas de declínio da CVF entre o grupo PEP/EPAP e o grupo fisioterapia convencional, com média anual declínios de 2,54% do previsto e 0,97% do previsto, respectivamente, DM -1,57 (IC 95%: -4,33 a 1,19)¹⁵.

7.3.1.1.3. Mudanças em fluxo expiratório forçado (FEF)₂₅₋₇₅ (% predito)

- **PEP/EPAP vs fisioterapia convencional**

Na RS de McIlwaine et al., 2019⁶, dois estudos (66 participantes) mediram FEF₂₅₋₇₅ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias^{12,16}. Em um dos estudos, após um mês de intervenção, nenhuma diferença significativa no FEF₂₅₋₇₅ foi demonstrada no grupo PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM -6,20 (IC 95% -14,41 a 2,01) (13 participantes)¹⁶. Em outro estudo, após três meses de intervenção, nenhuma diferença significativa em FEF₂₅₋₇₅ foi demonstrada nos grupos PEP/EPAP ou fisioterapia convencional, DM -3,08 (IC95%: -7,87-1,71) (13 participantes)¹⁶.

- **PEP/EPAP vs. Ciclo ativo da respiração**

Na RS de McIlwaine et al., 2019⁶, nenhuma diferença significativa no FEF₂₅₋₇₅ (% do previsto) foi observada após um tratamento com PEP/EPAP ou ciclo ativo da respiração (seis participantes)¹⁸. Este foi um estudo cruzado a partir do qual os dados do final do primeiro braço de randomização não puderam ser obtidos. Dois estudos (46 participantes) mediram FEF₂₅₋₇₅ após uma série de tratamentos ao longo de mais de sete dias^{20,21}. Em um estudo (28 participantes), após um mês de intervenção, não houve diferenças significativas no FEF₂₅₋₇₅ (% do previsto) entre os grupos²¹

- **PEP/EPAP vs. Drenagem autogênica**

Um estudo (18 participantes) relatou $FEF_{25-75\%}$, mas não foram descritos dados após a intervenção; os investigadores relataram que não houve mudanças estatisticamente significativas entre as intervenções¹².

7.3.1.2. Redução no número de exacerbações

- **PEP/EPAP vs. fisioterapia convencional (PDPV)**

Mcllwaine et al., 2019⁶ reportou que não houve diferença no número de exacerbações respiratórias entre os grupos, porém nenhum dado foi descrito.

- **PEP/EPAP vs. Ciclo ativo da respiração**

Na RS de Mcllwaine et al., 2019¹², dois estudos cruzados (43 participantes) relataram que participantes foram excluídos devido a exacerbações, embora estas não sejam bem definidas (evidências de qualidade muito baixa)^{19,21}. Também não foi descrito para quais tratamentos os participantes foram randomizados no momento da saída de qualquer um desses estudos.

7.3.2. Desfechos secundários

7.3.2.1. Adesão ao tratamento

- **PEP/EPAP vs. fisioterapia convencional (PDPV)**

Mcllwaine et al 2019⁶ reportaram que a adesão foi de 96% para PEP/EPAP e 92% para fisioterapia convencional.

7.3.2.2. Eventos adversos

- **PEP/EPAP vs. fisioterapia convencional (PDPV)**

Mcllwaine et al., 2019⁶ reportam como eventos adversos refluxo gastrointestinal em 5/13 pacientes do grupo que utilizou PEP/EPAP, e em 4/13 pacientes do grupo fisioterapia convencional ($RR=1,25$; $IC95\%= 0,43$ a $3,63$; $p=0,68$). Quando o desfecho analisado foi refluxo gastrointestinal que levou à descontinuação no estudo, nenhum evento ocorreu no grupo que estava recebendo a terapia PEP/EPAP, em contraste a 3/13 pacientes que receberam fisioterapia convencional ($RR=0,14$; $IC95\%= 0,01$ a $2,52$, $p=0,18$).

7.4. Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a qualidade na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos desfechos de interesse²⁵.

De maneira geral, todos os desfechos avaliados receberam *downgrade* por apresentarem pequeno grupo de participantes por comparação, alto risco de viés (onde o processo de randomização não era descrito e detalhes metodológicos do estudo relacionados à ocultação de alocação, cegamento e relatórios seletivos não eram claros) e alta imprecisão dos resultados.

Quadro 14. Avaliação da qualidade de evidência através da ferramenta GRADE.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes*		Efeito		Qualidade da evidência	Importante
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	PEP/EPAP	Fisioterapia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Melhora da função pulmonar												
03 (n=219)	ECR ¹	Grave ⁸	Grave ⁹	Não grave	Grave ¹⁰	-	120	131	<u>PEP/EPAP vs. fisioterapia convencional</u> Mudança em FEV % predito 8 dias a 1 mês: DM: 0,60 (IC 95%: -6,33 a 7,53) 2 a 3 meses: DM: -0,5 (IC 95%: 3,68 a 2,68) 7 a 12 meses: DM: 8,26 (IC 95%: 0,76 a 15,76) 2 anos: DM: -0,65 (IC 95%: -3,25 a 1,95) Mudança em FCV % predito Tto isolado: DM: 1,90 (IC 95%: -4,96 a 8,76) 8 dias a 1 mês: DM: -4,18 (IC 95%: -12,92 a 4,56) > 1 a 3 mês: DM: 2,09 (IC 95%: -5,46 a 9,64) > 6 a 12 mês: DM: 8,74 (IC 95%: 1,44 a 16,04) > 1 a 2 anos: DM: -1,57 (IC 95%: -4,33 a 1,19) Mudanças em FEF25-75 (% predito) 8 dias a 1 mês: DM -6,2 (IC 95%: -14,41 a 2,01) > 1 a 3 meses: DM -3,08 (IC 95%: -7,87 a 1,71) > 6 a 12 meses: DM 3,56 (IC 95%: -6,18 a 13,30) Capacidade total pulmonar > 1 a 3 meses: DM -3,38 (IC 95%: -13,67 a 6,91) <u>Drenagem autogênica vs. PEP/EPAP</u> FEV1 (L) > 6 a 12 meses: DM: 0,62 (IC95% -0,30 a 1,54)		⊕○○○ MUITO BAIXO	Crítico

									FEV1 (% predito) > 6 a 12 meses: DM 2,00 (IC 95%: -12,45 a 16,45) FVC (% predito) Tto isolado: DM 1,00 (IC 95%: -13,45 a 15,45). ACBT vs. PEP/EPAP) FEV1 (L) > 6 a 12 meses: DM -0,08 (IC 95%: -0,85 a 0,69) FVC: Não houve diferença (p=0.54)		
Redução do número de exacerbações											
01 (n=66)	ECR ²	Grave ¹⁴	Grave ¹³	Não grave	Grave ¹¹	-	33	33	PEP vs. fisioterapia convencional Um estudo reportou que não houve diferença no número de exacerbações entre os grupos, porém não reporta estatística associada ao desfecho.	⊕○○○ MUITO BAIXO	Crítico
Eventos adversos											
01 (n=62)	ECR ³	Não grave	Grave ¹²	Grave ⁶	Grave ¹⁰	-	31	31	PEP/EPAP vs. fisioterapia convencional _Risk Ratio (IC95%) Refluxo gastrointestinal: 1,25 (0,43; 3,63) Um estudo não reportou EAs após um ano.	⊕○○○ MUITO BAIXO	Importante

NA: não avaliado pela ausência de descrição nos estudos primários. * Alguns estudos são do tipo tratamento cruzado sem grupos paralelos, logo o número total pacientes do estudo está inserido em ambos os grupos experimentais, o que explica o número superior de pacientes na soma das intervenções. ** quatro pacientes deixaram o estudo (n total=109 participantes)..

- 1- Delineamento dos estudos incluídos: Tyrrell 1986 (tipo cruzado); van Asperen 1987 (tipo cruzado); Darbee 1990 (tipo cruzado); MacIlwaine 1991 (cruzado sem grupos paralelos); Pflieger 1992 (cruzado sem grupos paralelos); McIlwaine 1997 (tipo paralelo); Gaskin 1998 (tipo paralelo); Pryor 2010 (tipo paralelo).
- 2- Delineamento dos estudos incluídos: Gaskin 1998 (tipo paralelo).
- 3- Delineamento dos estudos incluídos: McIlwaine 1997 (tipo paralelo); Constantine 2001 (tipo paralelo).
- 4- Delineamento dos estudos incluídos: Falk 1984 (tipo cruzado); Braggion 1995 (tipo cruzado); McIlwaine 1997 (tipo paralelo); Costantini 2001 (tipo paralelo).
- 5- Todos os estudos com o desfecho apontam para a preferência de uso do dispositivo PEP/EPAP
- 6- O estudo de McIlwaine 1997: média 10,4 anos (PEP/EPAP) e 9,75 anos (PDVD), range de 6 - 17 anos. O estudo de Costantini 2001: todos os participantes abaixo de 4 meses de idade. Há possível tendência a refluxo- que é comum em crianças mais novas
- 7- Avaliação de preferência do participante quando o desfecho é adesão ao tratamento. Rebaixado dois níveis.
- 8- Incluiu ECR do tipo cruzado na análise
- 9- Os dados apresentam inconsistência entre os diferentes tempos de tratamento nos diversos estudos inseridos neste desfecho.
- 10- Penalizado pela amplitude do intervalo de confiança
- 11- Estudo não reporta valores brutos ou estatística associada ou intervalos de confiança.
- 12- Um estudo aponta para risco aumentado de refluxo, enquanto outro não reporta EAs. Possível influência da idade.
- 13- Não é possível calcular estatística associada e intervalo de confiança para esse desfecho.
- 14- Este desfecho é reportado em uma revisão sistemática como fruto de comunicação pessoal e não pode ser replicada neste relatório.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais limitações deste PTC estão relacionadas ao alto risco de viés dos estudos e a certeza muito baixa nos resultados, principalmente no que diz respeito à imprecisão dos resultados. A qualidade da evidência variou entre os estudos realizados ao longo de alguns dias até os ensaios clínicos randomizados com duração de um ano. Amostras pequenas e desistências em alguns estudos provavelmente impactaram na precisão dos resultados e na qualidade das evidências.

Atualmente, há poucos estudos que investigaram a pergunta de pesquisa avaliada neste PTC; e soma-se a isso os métodos escolhidos para a condução deste parecer, o qual não incluiu os estudos de mundo real. Outra limitação importante foi a heterogeneidade dos estudos incluídos em relação os grupos comparadores e tempo de tratamento. Essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, uma vez que pode haver fatores confundidores não identificados.

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

Atualmente não há cura para a FC, porém diversos tratamentos visam aumentar a expectativa e a qualidade de vida de vida dos pacientes. A FC é uma doença crônica que requer Fisioterapia Respiratória constante para melhora da ventilação e depuração mucociliar através da remoção da secreção espessa e aderente nestes pacientes. Há evidências de atuais de que a desobstrução das vias aéreas é essencial, mesmo durante os estágios iniciais da doença, para manter a função do sistema respiratório e para prevenção da deterioração associada à infecção e inflamação^{5,19,22,26-28}.

No contexto da FC, a máscara PEP/EPAP pode ser um meio de fornecer uma efetiva depuração das vias aéreas, melhorar a adesão ao tratamento, possibilitar a independência do paciente e minimizar o desconforto físico da fisioterapia convencional. Apesar de não referidos como desfechos de interesse, a preferência e segurança dos pacientes são quesitos importantes ao se avaliar a tecnologia. Nos estudos analisados, a preferência pelo uso de máscara PEP/EPAP estava associado aos termos praticidade e facilidade.

Para o paciente portador de FC, a fisioterapia respiratória diária ocorrerá durante toda a vida, e oferecer autonomia e praticidade, ajudando a eliminar potenciais barreiras no tratamento, atuará como determinante para o sucesso da terapia em longo prazo, estimulando a adesão ao mesmo. Contudo, após a elaboração deste PTC, foram identificadas evidências de certeza muito baixa sobre a efetividade da PEP/EPAP em relação a outras terapias convencionais. Portanto, ainda são necessários estudos controlados randomizados para responder esta pergunta.

9. REFERÊNCIAS

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
2. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7(10):1–7.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;
4. Mckoy NA, Wilson LM, Saldanha IJ, Odelola OA, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(7).
5. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(10).
6. McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11).
7. Hofmeyr J, Webber B, Hodson M. Evaluation of positive expiratory pressure as an adjunct to chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *Thorax.* 1987;
8. Mortensen J, Falk M, Groth S, Jensen C. The effects of postural drainage and positive expiratory pressure physiotherapy on tracheobronchial clearance in cystic fibrosis. *Chest.* 1991;
9. Pryor JA, Tannenbaum E, Scott SF, Burgess J, Cramer D, Gyi K, et al. Beyond postural drainage and percussion: Airway clearance in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(3):187–92.
10. Kofler AM, Carlesi A, Cutrera R, Leone P, Lucidi V R, Turchetta A. BiPAP versus PEP as chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26(Suppl 1).
11. Osman LP, Roughton M, Hodson ME, Pryor JA. Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2010;
12. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AGF. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;131(4):570–4.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;
14. Braggion C, Cappelletti LM, Cornacchia M, Zanolla L, Mastella G. Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: A cross-over randomized study.

- Pediatr Pulmonol. 1995;
15. Gaskin L, Corey M, Shin J, Reisman JJ, Thomas J TD. Long term trial of conventional postural drainage and percussion vs. positive expiratory pressure. *Pediatr Pulmonol.* 1998;
 16. ASPEREN PPV, JACKSON L, HENNESSY P, BROWN J. Comparison of a positive expiratory pressure (PEP) mask with postural drainage in patients with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 1987;
 17. Darbee J, Jehan A BK. DTPA aerosol ventilation evaluates the eFectiveness of PEP mask in the treatment of cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1995;8 Suppl 19.
 18. Darbee JC GB. Positive expiratory pressure breathing and gas distribution in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;Suppl 20:3.
 19. Pflieger A, Theissl B, Oberwaldner B, Zach MS. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: A comparative study of high-pressure pep and autogenic drainage. *Lung An Int J Lungs, Airways Breath.* 1992;170(6):323–30.
 20. McIlwaine M, Davidson AGF. A comparative trial of positive expiratory pressure, autogenic drainage and conventional percussion and drainage techniques. *Pediatr Pulmonol.* 1991;Suppl 2:13.
 21. Steen H, Redmond A, O’Neil D. Evaluation of the PEP mask in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80(1).
 22. Pryor JA, Tannenbaum E, Scott SF, Burgess J, Cramer D, Gyi K, et al. Beyond postural drainage and percussion: Airway clearance in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros [Internet].* 2010;9(3):187–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.01.004>
 23. Tyrrel J, Hiller E, Martin J. Face mask physiotherapy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1986;61(6):598–600.
 24. Kantor Junior O. Testes de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J pediatri (Rio J).* 1997;73(3):145–50.
 25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr;336(7650):924–6.
 26. Brauer S. Nonpharmacologic airway clearance therapies. *Aust J Physiother [Internet].* 2007;53(1):67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514\(07\)70069-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-9514(07)70069-7)
 27. Gursli S, Haanaes OC. Lung physiotherapy in cystic fibrosis. *Tidsskr den Nor laegeforening.* 1991;111(6):720–2.
 28. Ghasempour M, Bilan N, Rezazadehsaatlou M. Positive Expiratory Pressure (PEP) versus Conventional Chest Physiotherapy in Pediatric Patients with Acute Exacerbation of Cystic Fibrosis. *Int J Pediatr.* 2019;7(1):8881–8.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Minimização

Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP para o tratamento da Fibrose Cística

Brasília - DF

Novembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica (AE) da fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística (EPAP), individuais do tipo máscara, no tratamento de pacientes com Fibrose Cística (FC) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AE foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências econômicas dos dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva individuais do tipo máscara PEP/EPAP no tratamento de pacientes com FC no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

As análises foram desenvolvidas com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde ^{1,2}. Porém, como os desfechos de eficácia e a segurança dos tratamentos comparados foram estatisticamente semelhantes, ou seja, o efeito das duas técnicas foi considerado equivalente, construiu-se uma análise de custo-minimização conforme o recomendado nestas situações ^{3,4}.

As características da análise de custo minimização estão descritas no Quadro 15.

Quadro 15. Características principais da avaliação econômica.

Antecedentes e objetivos	A apresentação clínica da Fibrose Cística (FC) é classicamente uma combinação de doença pulmonar, insuficiência pancreática exócrina e elevação da concentração de sódio e cloreto no suor. A doença pulmonar é maior causa de morbimortalidade na FC. Estes pacientes sofrem em especial com a perda da função pulmonar e infecções respiratórias de repetição. Estes pacientes necessitam quase em sua totalidade, de tratamento fisioterápico apropriado, idealmente diário (5,6). A fisioterapia pode ser desenvolvida de forma passiva (como a drenagem postural), ou com o uso de equipamentos acessórios, como o dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP na fibrose cística (5,6). Segundo as evidências obtidas para a elaboração deste relatório, a efetividade e a segurança destes dois tratamentos no tratamento desta doença, neste grupo de pacientes, são semelhantes.
População-alvo	Pacientes com fibrose cística e necessidade de reabilitação respiratória.
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-minimização.
Perspectiva do estudo	SUS
Intervenção avaliada	Tratamento com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP.
Comparadores	Tratamento fisioterápico de disfunção do sistema respiratório de forma individualizada.
Horizonte temporal	O cálculo de custo-minimização comparado foi calculado numa base anual.
Taxa de desconto	Não se aplica
Medida de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos. Do dispositivo para PEP (EPAP/CPAP) no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS). Custos do atendimento fisioterápico, por sessão individual no SIGTAP. 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NÍVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO) 03.02.04.002-1 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE COM TRANSTORNO RESPIRATÓRIO SEM COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS
Moeda	Reais (R\$). Não houve emprego de valores financeiros internacionais no estudo.
Modelo escolhido	Não se aplica
Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento completo.
Pressupostos	Descritos em detalhes na seção 4 - metodologia.
Métodos analíticos	Não se aplica.
Parâmetros do estudo	Não se aplica.
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental com a adoção do dispositivo para PEP em relação ao regime de tratamento com fisioterapia respiratória.
Caracterização da incerteza	Com o intuito de avaliar a incerteza gerada pela variação dos custos utilizados e robustez da avaliação, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, a qual foi representada por um diagrama de tornado.

O papel da fisioterapia no tratamento da FC é central ^{5,6}. De acordo com as diretrizes Brasileiras da Sociedade Brasileira de Fisioterapia para a FC: “Recomendam-se que os regimes de tratamento fisioterapêutico nos pacientes com FC sejam flexíveis, individualizados e personalizados, o que contribui para adesão ao tratamento. (ii) Recomenda-se que, em pacientes assintomáticos, o estímulo motor e a atividade física sejam introduzidos e orientados, desde o diagnóstico, conforme a idade. (iii) Recomenda-se que as técnicas para remoção de secreções das vias aéreas sejam indicadas e utilizadas de acordo com a sintomatologia de cada paciente. O fisioterapeuta deve ajustar a terapia e orientá-la aos pais/cuidadores, de acordo com a idade e gravidade da doença, de preferência, de forma lúdica e educativa”. O ideal é que os pacientes tenham assistência fisioterápica diária.

4. METODOLOGIA

4.1. População-alvo

Pacientes com FC, com indicação de fisioterapia pulmonar.

4.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

4.3 Comparadores

Foi utilizada como comparação ao tratamento fisioterápico diário, realizado por profissional, o uso de dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP na FC.

Foram estabelecidos dois regimes de tratamento para comparação:

- Fisioterapia individual de segunda a sexta, precedida de consulta com profissional ao início do tratamento (tratamento atual ou de referência).
- Utilização de dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP diário no domicílio. Para estes, foi definida a necessidade de uma consulta inicial com profissional da fisioterapia ao se introduzir o uso da tecnologia, seguida de atendimento para fisioterapia individual, semanalmente para ajustes e acompanhamento dos resultados do tratamento com a tecnologia nova (definiu-se 2 grupos de tratamento alternativo: um com seguimento 1x semana, chamado PEP A e outro 3x semana, chamado PEP B). Não está explicitado no registro do fabricante e nem folheto de instruções a durabilidade do equipamento, sendo assim assumiu-se que o dispositivo deveria ser trocado semestralmente (ou seja, ao longo do ano uso de 2 kits com troca no meio e no final de cada ano).

4.4. Horizonte Temporal

O cálculo de custo-minimização comparado foi aferido numa base anual.

4.5 Desfechos de saúde

Os resultados foram expressos em unidade monetária (Real, R\$), já que a comparação tratou exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, por meio de uma análise de custo-minimização. A escolha desta análise foi motivada pelo fato de que as evidências disponíveis na literatura demonstraram não haver diferença estatisticamente ou clinicamente significativa quanto à eficácia e segurança entre os dois tipos de tratamento.

4.6. Estimativa de recursos e custos

Para avaliar o custo dos medicamentos utilizou-se os valores do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), obtidos através do Banco de Preços em Saúde (BPS). Para os valores da consulta com fisioterapeuta e atendimento em fisioterapia respiratória, utilizou-se os valores da tabela de procedimentos do SUS 2020, por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). As consultas realizadas em 20 de outubro de 2020.

Os custos utilizados nos cálculos de custo-minimização são apresentados no Quadro 16 a seguir e foram correspondem àqueles do SIASG (pesquisados em 20.10.2020) e do SIGTAP.

Quadro 16- Custos estimados para aplicação no modelo econômico (SIASG 02.09 .2020).

Tratamento	Custo unitário (com variação)	Fonte
Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (excluindo de uso neonatal)*	R\$298,87 (R\$ 122,26 a 304,18)	SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS)- (8). Consulta em 20 de outubro de 2020
Consulta ambulatorial com profissional da fisioterapia ou Atendimento fisioterápico para reabilitação respiratória, por sessão individual	R\$ 94,50	Tabela SUS 2020, via SIGTAP (9). Consulta em 20 de outubro de 2020

* a codificação específica foi obtida no CATMAT (7)

4.7 Eficácia

Como citado anteriormente, este estudo considerou que ambos os tratamentos possuem eficácia semelhante, conforme as evidências disponíveis na literatura.

4.8 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade adotou os seguintes aspectos (Quadro 17): para cálculo do valor dos equipamentos utilizou-se a variação de máximo e mínimo encontrados nos levantamentos empreendidos, para as consultas e atendimentos da fisioterapia aplicou-se variações de 20% para mais e menos. Variou-se ainda a troca de máscara com equipamento completo recebida anualmente, de 0 até 2 vezes ao ano. Ou seja, a cada ano, em média foi estabelecido

que o indivíduo recebe um equipamento novo no início do ano e o troca na metade do mesmo, para análise de sensibilidade alterou-se a necessidade de troca ao longo do ano de uma, conforme estabelecido no ‘caso padrão’, para nenhuma (0 troca do equipamento recebido no início do ano) e para troca quadrimestral (ou seja, ocorre troca no final do 1º e 2º quadrimestre, 2 vezes ao ano).

Quadro 17. Valores e variações adotadas no cálculo de sensibilidade.

Item	Custo unitário (R\$) ou número de vezes médio	Variação	Fonte
Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP	R\$298,87	R\$ 122,26 a 304,18	SIASG, por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS)- 8.
Consulta com profissional da fisioterapia	R\$ 6,30	R\$ 5,04 a 7,56	Tabela SUS 2020, via SIGTAP- 9.
Atendimento fisioterápico para reabilitação respiratória, por sessão individual	R\$ 6,35 (máximo 20 sessões/mês)	R\$ 5,08 a 7,62	Tabela SUS 2020, via SIGTAP- 9.
Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP ao ano	2 ao ano	1-3 (todos recebem 1 kit ao ano, variou-se então de 0 trocas a 2 trocas ao ano)	-----
Atendimento respiratório individual para reabilitação (no regime atual)	5 por semana	3-6	-----

4.9 Pressupostos

Por se tratar de uma análise de custo-minimização, não foi adotado modelo analítico algum, já que a comparação entre ambos os regimes terapêuticos se baseou apenas na diferença de seus custos de tratamento. Ainda, assim, para a condução da avaliação econômica, além dos aspectos já mencionados em itens anteriores, alguns pressupostos adicionais foram adotados, como segue abaixo:

- Considerando a literatura avaliada, assumiu-se que os pacientes elegíveis a qualquer uma das opções para tratamento teriam segurança, efetividade e uma evolução clínica semelhante;
- A evolução de cada um dentro do grupo foi considerada semelhante independentemente do sexo e da idade do paciente quando recebeu o diagnóstico de FC ou quando iniciou com a fisioterapia individual;
- O cálculo do custo final de todo o tratamento foi anual.

5. RESULTADOS

Os resultados da análise, avaliando os custos de ambos os esquemas terapêuticos por indivíduo, ao longo de um ano, são apresentados no Quadro 12.

De acordo com o apresentado nesta o valor do caso ‘base A’ (PEP A = dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP, 2 unidades ao ano + fisioterapeuta 1x por semana) seria de R\$ 679,64 e no caso ‘base B’ (PEP B = dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP, 2 unidades ao ano+ fisioterapeuta 3x por semana) seria de R\$ 832,04.

O valor da diferença de custo entre as terapias, por indivíduo em 1 ano seria de R\$ - 850,66 e R\$ - 698,26, para o tratamento com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP do tipo A e do tipo B, respectivamente.

Quadro 18. Custo e custo incremental do tratamento com PEP/EPAP em relação ao atendimento fisioterápico, caso base (um indivíduo, em 1 ano).

Estratégia	Itens considerados	Custo Total	Custo incremental
Tratamento: atendimento fisioterápico (9)	Consulta com fisioterapeuta no início do tratamento + Atendimento profissional 5x por semana (máximo de 20 sessões ao mês)	R\$ 1.530,30	-----
Tratamento: Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (8,9)	Tratamento A: Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (2 unidades ao ano= 1+1 troca) + Consulta com fisioterapeuta no início do tratamento+ Atendimento profissional 1x por semana	R\$ 679,64	R\$ - 850,66
	Tratamento B: Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (2 unidades ao ano= 1+1 troca) + Consulta com fisioterapeuta no início do tratamento+ Atendimento profissional 3x por semana	R\$ 832,04	R\$ - 698,26

5.1. Análise de sensibilidade

A representação da análise de sensibilidade determinística se encontra representada nas Figuras 4 (para o tratamento denominado PEP A, cujo caso base tem um custo de R\$ 679,64) e 5 (para o tratamento denominado PEP B, cujo caso base tem um custo de R\$ 832,04), na forma de um diagrama de tornado. Além da variação dos custos de cada item, foram representadas as diferentes possibilidades de dias de fisioterapia (de 3 a 6 dias por semana—sendo o adotado para o caso base 5 dias por semana), diferentes taxas de troca do equipamento para PEP e de possíveis combinações de uso de PEP+ dias de fisioterapia associada.

Ao se analisar o diagrama de tornado, fica claro que o principal determinante do custo final do tratamento é a combinação entre frequência de consultas de fisioterapia com o valor desta.

Figura 4. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP/EPAP A).

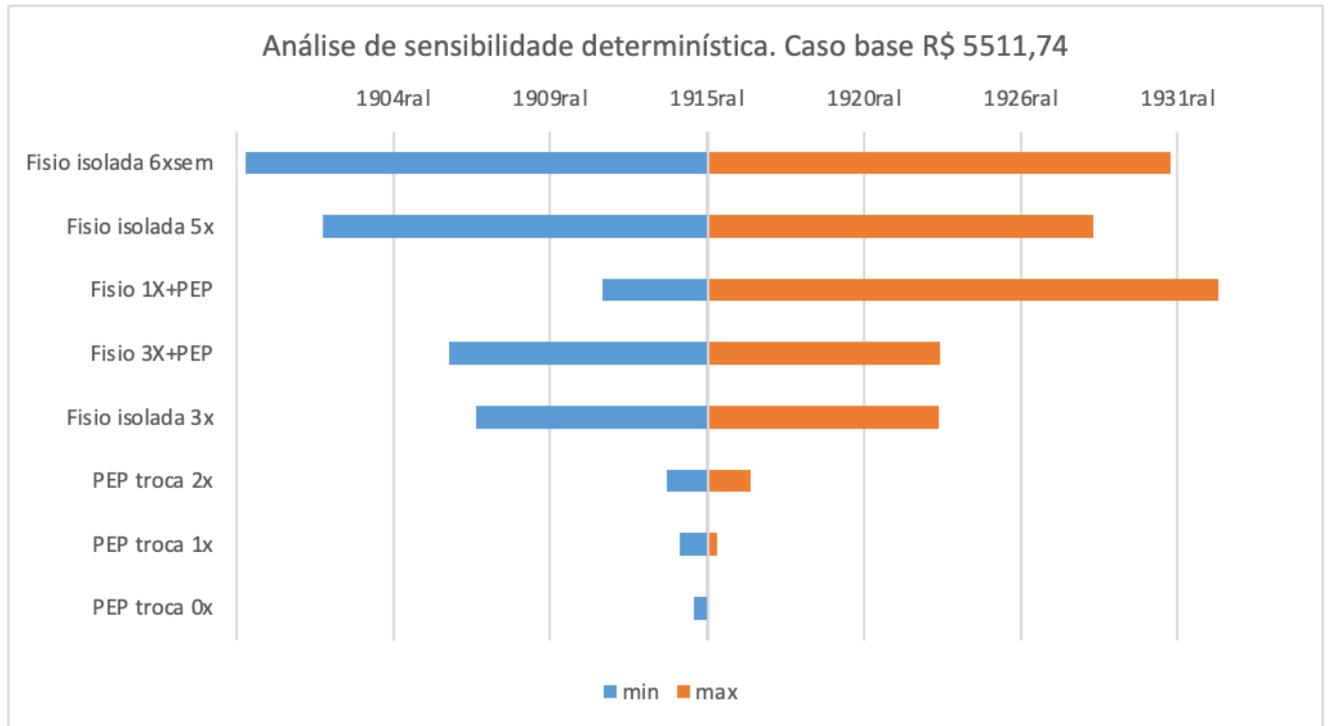
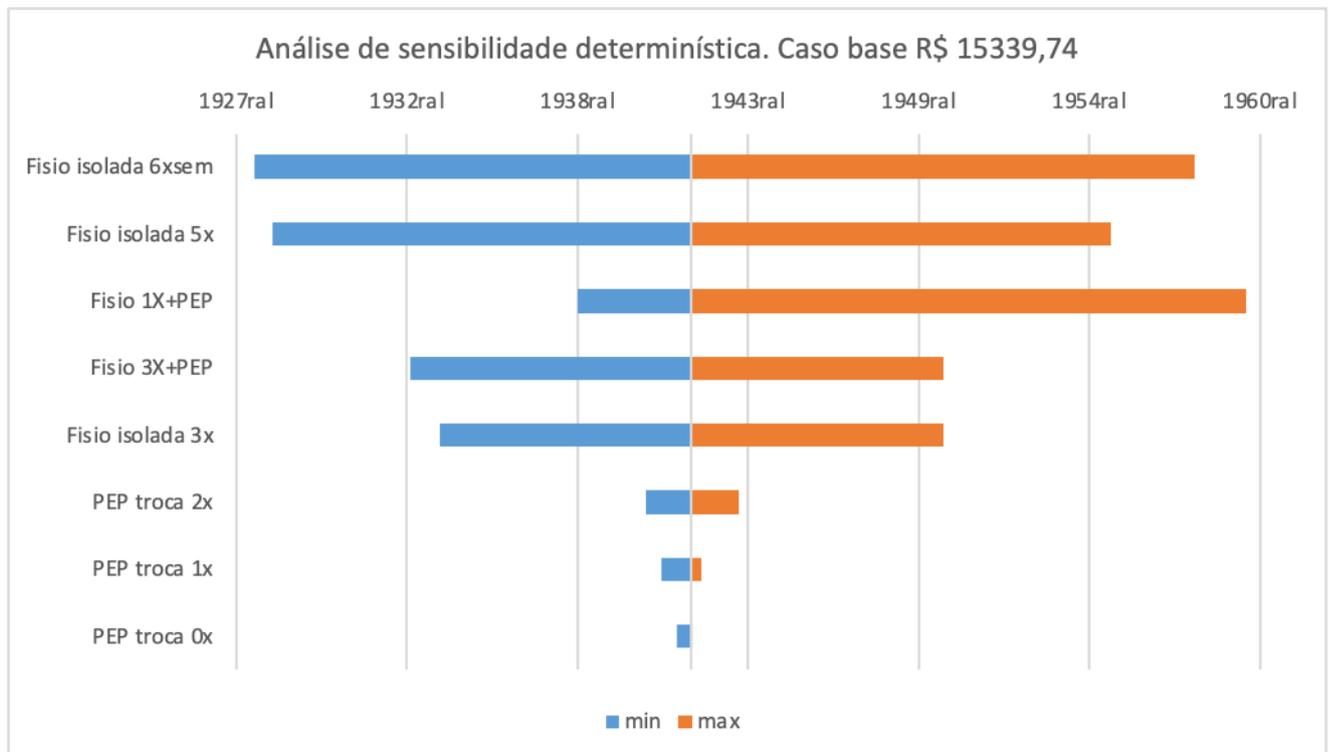


Figura 5. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística (tratamento PEP/EPAP B).



6. CONCLUSÕES

A comparação, por meio de uma análise de custo-minimização, entre a utilização do chamado tratamento PEP A (dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP + fisioterapia com o profissional 1x por semana) com o tratamento atual, que consiste de fisioterapia com profissional 5x por semana, mostrou que a introdução do referido tratamento com o dispositivo geraria ao ano uma economia média de R\$ 850,66 por paciente por ano (associado com a redução no atendimento individual de fisioterapia de 5x para 1x por semana). Já no caso do chamado tratamento PEP B (PEP, mais atendimento com fisioterapeuta 3x por semana) comparado com o tratamento atual, haveria economia de 698,26 reais, por paciente, por ano.

A análise de sensibilidade determinística deixa claro que o principal determinante dos resultados em termos de custo é a combinação entre frequência de consultas de fisioterapia com o valor desta.

Em relação à avaliação econômica, a escolha do tipo de análise (custo-minimização) baseou-se nos achados da literatura revisada para este PTC, que indicou uma similaridade estatística na comparação dos dois tratamentos (dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP e fisioterapia realizada pelo profissional sem este), no contexto específico do tratamento de pacientes com FC em relação à eficácia e segurança. Sendo assim, limitações relacionadas aos processos de revisão e síntese de literatura, que possam influenciar na conclusão de semelhança ou diferença entre os desfechos comparados, acabam por influenciar a análise econômica.

Além destes aspectos convém ressaltar que os achados dos estudos foram produzidos em um ambiente controlado. No mundo real, deve se considerar que a resposta ao tratamento com o dispositivo de uso domiciliar pode ser modificada de acordo com taxas diferentes de adesão ao uso correto do dispositivo. Por fim, devemos lembrar que todos os métodos analíticos de ATS têm alguma limitação intrínseca.

7. REFERÊNCIAS

1. Ribeiro RA, Neyllof JL, Itria A, Santos VCC, Viana CMM, Silva EM et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *Bras Econ Saúde* 2016;8(3): 174-184.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
3. Silva EN, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Guidelines for reporting health economic evaluation studies. *Epidemiol Serv Saude*. 2017; 26(4):895–8.
4. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013 Mar 25;346:f1049.
5. Athanazio RA, Silva Filho LVR, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245.
6. Hernandez NA. Recomendação Brasileira de Fisioterapia na Fibrose Cística: um guia das boas práticas clínicas. *ASSOBRAFIR Ciência* [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 23];10(Supl 1). Available from: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/rebrafis/article/view/36629>
7. COMPRASNET. Catálogo de materiais (CATMAT) e serviços (CATSER). Ministério da Economia do Brasil. <https://siasgnet-consultas.siasgnet.estaleiro.serpro.gov.br/siasgnet-catalogo/#/siasgnet-catalogo/> Consulta em 20 de outubro de 2020
8. BPS. Banco de preços em saúde. Dados das compras do SIASG (sistema de aquisições governamentais). <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>. Consulta em 20 de outubro de 2020
9. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

ANEXO 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara

PEP/EPAP para o tratamento da Fibrose Cística

Brasília – DF

Novembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) para fisioterapia com dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara (PEP)/pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) para o tratamento da Fibrose Cística (EPAP), individuais do tipo máscara, no tratamento de pacientes com Fibrose Cística (FC) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AIO foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências orçamentárias dos dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva individuais do tipo máscara PEP/EPAP no tratamento de pacientes com FC no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação dos dispositivos fisioterápicos de pressão expiratória positiva individuais do tipo máscara de pressão expiratória positiva (PEP)/ pressão expiratória nas vias aéreas (EPAP) no tratamento de pacientes com FC no Sistema Único de Saúde (SUS). A perspectiva adotada foi a do SUS em abrangência nacional, para tratamento dos pacientes elegíveis a partir de 2022, no período de cinco anos seguintes à disponibilização do procedimento. O modelo foi construído no software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA).

4. MÉTODOS

De acordo com o preconizado nas premissas da diretriz metodológica de AIO do Ministério da Saúde¹, adotaram-se os seguintes aspectos na AIO:

4.1 Perspectiva

Perspectiva do Sistema único de Saúde (SUS).

4.2. Horizonte temporal

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

4.3. Tratamentos comparados

Foi utilizado como comparação ao tratamento fisioterápico diário, realizado por profissional (tais como drenagem postural, percussão, vibrocompressão e autodrenagem – sem uso de equipamentos auxiliares), o uso de dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP na fibrose cística (FC). Para o tratamento com uso de PEP/EPAP, foram propostos pelo grupo elaborador dois regimes de tratamento:

- a. utilização de dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP diário no domicílio. Para estes foi definido a necessidade de uma consulta inicial com profissional da fisioterapia ao introduzir-se o uso da tecnologia, seguida de atendimento para fisioterapia individual, uma vez por semana para ajustes e acompanhamento dos resultados do tratamento com a tecnologia nova. Chamado **PEP/EPAP A**.
- b. utilização de dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP diário no domicílio. Para estes foi definido a necessidade de uma consulta inicial com profissional da fisioterapia ao introduzir-se o uso da tecnologia, seguida de atendimento para fisioterapia individual, três vezes por semana para ajustes e acompanhamento dos resultados do tratamento com a tecnologia nova. Chamado **PEP/EPAP B**.

4.4 População e difusão da tecnologia

A população de interesse foi baseada naqueles pacientes com FC cadastrados para assistência farmacêutica, componente especializado, no PCDT de FC². A previsão para o 1º trimestre de 2021 é que 2.810 usuários venham a receber alfadornase, dado foi obtido por meio da base Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)², acessado em 2 de novembro de 2020.

A alfadornase tem efeito um mucolítico e, portanto, tem seu uso indicado naqueles com formas pulmonares da FC^{3,4}. A evidência de tratamento com este medicamento foi ainda utilizada como sinônimo da necessidade de fisioterapia, posto que as diretrizes de tratamento indicam que naqueles com doença pulmonar existe a necessidade de fisioterapia pulmonar de forma precoce e crônica, sendo as exceções para tal algumas situações hiperagudas como pneumotórax^{3,4}. A esta população de 2.810 pessoas, somou-se 1% de demanda induzida, 2% de demanda forçada, oriunda de uma possível falha de restrição ao acesso à tecnologia e por fim, 1% de demanda potencial, de casos judicializados. Estes mesmos acréscimos de demanda foram acrescentados anualmente à população alvo. Com isto o número ficou em 2.922 pacientes na população de base inicial.

Outras informações utilizadas na avaliação do impacto orçamentário são a taxa de mortalidade e a taxa de nascimento de indivíduos com FC. Em relação à taxa de mortalidade, dados do artigo de Santo e da Silva-Filho, publicado em 2020, indicam que em 2017 a taxa média de mortalidade entre pacientes com FC foi 1,38%. Já em relação à natalidade de pessoas com FC, dados brasileiros de Raskin et al⁵ indicam uma taxa de 1:7.576 nascidos vivos, o número de nascidos vivos no Brasil em 2019 situou-se em torno de 2,9 milhões, o que daria um número estimado de 380 novos pessoas com FC por ano no país. Adotou-se o pressuposto de que apenas em torno de 10% destes se incorporariam ao ano no grupo de pacientes com FC. Isso corresponderia a 38 casos novos por ano, um incremento devido à natalidade de cerca de 1% no número de pacientes participantes do programa de assistência farmacêutica componente especializado FC. Esta taxa foi adotada como o incremento anual nos pacientes deste programa, devido ao nascimento. As taxas de nascidos vivos e de casos novos foram consideradas fixas ao longo do passar do tempo.

A população elegível estimada para os anos de 2022 a 2026 encontra-se no Quadro 19.

Quadro 19. População estimada por ano

ANO	População registrada no componente especializado FC*
2022	2.922
2023	2883
2024	2845
2025	2807
2026	2769
Em 5 anos	14.225

4.5 Cenários

Foram construídos cenários para tratamento PEP/EPAP denominados A e B, de acordo com o número de atendimentos semanais com fisioterapeuta. No 1º caso (cenário A) pressupôs-se a necessidade de uma visita semanal e no cenário B as visitas foram três vezes por semana.

Para cada um destes ‘regimes’ tratamentos com PEP/EPAP (A e B) construiu-se três subcenários com diferentes taxas de restrição do *market-share* de uso da nova terapia: foram assim três subcenários alternativos que se iniciavam respectivamente com 30%, 50% e 100%.

Nos casos das duas primeiras taxas (30 e 50%), considerou-se um incremento anual de 5%, sendo assim no 5º ano seriam atendidos, respectivamente, 50% e 70%. Para o terceiro desde o primeiro ano, todos os pacientes (100%) teriam acesso ao novo tratamento com PEP.

Ao final, além do cenário atual (caso base), houve seis cenários alternativos totais: PEP/EPAP+ FISIO uma vez por semana (PEP/EPAP A) com taxas de *market-share* do novo tratamento iniciais de 30%, 50% e 100% da população alvo, e ainda, PEP/EPAP+ FISIO 3 vezes por semana (= PEP/EPAP B) com taxas de *market-share* do novo tratamento iniciais de 30%, 50% e 100% da população alvo.

4.6 Pressupostos

A evolução de cada um dos indivíduos dentro do grupo foi considerada semelhante independente do sexo e da idade do paciente quando recebeu o diagnóstico de FC ou quando iniciou com a intervenção aqui avaliada.

Apenas 10% dos novos pacientes com FC por ano necessitariam da intervenção.

As taxas de nascidos vivos e o número de casos novos se mantiveram fixos ao longo dos anos.

4.7. Custos

O equipamento não teve um preço específico proposto para incorporação. Os valores aqui utilizados foram extraídos do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais, acessado via Banco de Preços em Saúde⁶, sendo utilizado o menor preço de compras públicas de outubro de 2019 a outubro de 2020; em relação ao custo das consultas com fisioterapeuta os valores foram aqueles da tabela SUS, acessados via SIGTAP⁷, o acesso de ambos se deu em 20 de outubro de 2020) (Quadro 20).

Quadro 20. Dados utilizados no cálculo orçamentário.

Aspectos monetários	Custo (R\$)	Taxa ou n	Descrição das fontes
Dispositivo individual de pressão expiratória positiva do tipo máscara PEP/EPAP (excluindo de uso neonatal)	R\$298,87 (custo anual R\$ 597,74)	-----	SIASG ⁶
Consulta ambulatorial com profissional da fisioterapia	R\$ 6,30 (custo mensal=1 consulta avaliação ao mês)	-----	SIGTAP ⁷

Atendimento fisioterápico para reabilitação respiratória, por sessão individual	R\$ 6,35 (diário) R\$ 127,00 (mensal-máximo 20 sessões ao mês) R\$1,524,00 (anual)	-----	SIGTAP ⁷
Usuários ativos do PCDT Fibrose Cística	-----	2.647	SABEIS ²
Taxa de nascimento de pessoas com FC	-----	1: 7.576 nascidos vivos	Raskin et al ⁵
Nascidos vivos no Brasil, 2019	-----	2.944.932	IBGE
Nascidos vivos com FC em 2019	-----		Raskin et al ⁷ , IBGE

9. RESULTADOS

Os resultados da AIO para cada um dos cenários de *market-share* e para os dois regimes de tratamento com PEP/EPAP A e B, anualmente, e ao final de um período de cinco anos são apresentados no Quadro 21.

Num cenário no qual 100% da população utilize ao longo de cinco anos o tratamento atual ou de referência, o gasto estimado é de R\$ 21.679.422,73. No mesmo período, se 100% da população alvo, do 1º ao 5º ano usar o tratamento com PEP/EPAP + fisioterapia uma vez por semana, haveria um custo de R\$ 9.578.492,46, já com o uso de PEP/EPAP + fisioterapia três vezes por semana por 100% dos pacientes, em cinco anos, o gasto seria de R\$11.729.364,32. Assim, a nova tecnologia, com acompanhamento uma vez ou três vezes por semana geraria uma economia estimada de, respectivamente, R\$ 12.100.930,27 e R\$ 9.950.058,41 ao longo de cinco anos nos cenários com *market share* de 100%.

A comparação de cenários diversos com a indicação do custo incremental direto com o novo tratamento e o custo incremental, tendo em vista a contabilização dos gastos do tratamento do esquema 'antigo' naqueles que mantém ainda o seu uso, de acordo com o *market-share* determinado para cada cenário, está apresentada na Quadro 3.

A análise de impacto orçamentário comparativa, por tipo de tratamento novo: PEP/EPAP A e PEP/EPAP B, em relação ao regime de tratamento atual, anualmente e ao final de cinco anos de tratamento é apresentada na Quadro 3.

Quadro 21. Impacto orçamentário total em 5 anos em reais- gastos advindos da incorporação do tratamento.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Total
População	2922	2883	2845	2807	2769	
Caso Base (Fisioterapia 5x/semana)	R\$ 4.453.128,00	R\$ 4.393.679,81	R\$ 4.335.063,89	R\$ 4.277.268,60	R\$ 4.220.282,44	R\$ 21.679.422,73
PEP/EPAP + Fisioterapia 1x/semana= 30%	R\$ 3.707.439,44	R\$ 3.535.323,72	R\$ 3.367.172,70	R\$ 3.202.907,97	R\$ 3.042.452,56	R\$ 16.855.296,39
PEP + Fisioterapia 1x/semana= 50%	R\$3.210.313,74	R\$ 3.044.834,52	R\$ 2.883.227,10	R\$ 2.725.414,37	R\$ 2.571.320,61	R\$ 14.435.110,34
PEP/EPAP + Fisioterapia 1x/semana= 100%	R\$ 1.967.499,48	R\$ 1.941.233,83	R\$ 1.915.335,91	R\$ 1.889.800,55	R\$ 1.864.622,69	R\$ 9.578.492,46
PEP/EPAP + Fisioterapia 3x/semana= 30%	R\$ 3.839.981,36	R\$ 3.687.891,65	R\$ 3.539.209,88	R\$ 3.393.869,49	R\$ 3.251.805,15	R\$ 17.712.757,54
PEP/EPAP + Fisioterapia 3x/semana= 50%	R\$ 3.431.216,94	R\$ 3.284.584,14	R\$ 3.141.282,87	R\$ 3.001.247,67	R\$ 2.864.414,24	R\$ 15.722.745,86
PEP/EPAP + Fisioterapia 3x/semana= 100%	R\$ 2.409.305,88	R\$ 2.377.142,22	R\$ 2.345.428,86	R\$ 2.314.159,48	R\$ 2.283.327,87	R\$ 11.729.364,32

* SABELIS+ taxas de 1% de demanda induzida, 2% de demanda forçada, oriunda de uma possível falha de restrição ao acesso à tecnologia e por fim, 1% de demanda potencial, de casos judicializados, a partir do 2º ano são aplicadas as taxas de mortalidade e de incidência.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção do tratamento com dispositivo PEP/EPAP, associada à fisioterapia, em todos os cenários avaliados, levaria a uma economia em termos de custos, se comparado com o tratamento apenas de fisioterapia com profissional cinco vezes por semana.

No caso de tratamento com dispositivo para produzir PEP/EPAP + fisioterapia uma vez por semana (PEP/EPAP A), o custo em cinco anos seria **R\$ 9.578.492,46**, acompanhado de uma economia estimada de **R\$ 12.100.930,27** ao longo destes cinco anos. Por sua vez, o uso de dispositivo para PEP/EPAP + fisioterapia 3 vezes por semana (PEP/EPAP B), em cinco anos, para toda a população de interesse, custaria **R\$ 11.729.364,32**, gerando uma economia estimada, no mesmo período de **R\$ 9.950.058,41**.

No entanto, é essencial ressaltar que a esta estimativa associa-se dois pontos centrais: 1) a definição de que existem disponibilidade e acompanhamento efetivo por profissional da fisioterapia cinco vezes por semana para estes pacientes (de segunda-feira a sexta-feira, posto que se considerou tratamento ambulatorial pelo SUS e não domiciliar, o que não é contemplado atualmente pelo SUS para estes pacientes); e 2) ao pressuposto o uso do dispositivo de PEP/EPAP implicaria na redução da necessidade do atendimento individual com o fisioterapeuta. Foram avaliados, considerando este pressuposto, reduções de atendimento profissional com fisioterapeuta para uma vez por semana e para três vezes por semana.

Existem limitações que dizem respeito à fidedignidade e precisão de dados epidemiológicos, de registros ou de estudos em geral, essenciais nos cálculos de impacto orçamentário, pois estimam aspectos como população de interesse, eventos evitados, mortes, taxas de resposta a intervenções ou tratamentos escolhidos.

Como já mencionado, os pressupostos adotados sobre acesso a acompanhamento com fisioterapeuta atualmente e de redução do acompanhamento individual na frequência deste acompanhamento a partir da adoção do PEP, para uso domiciliar, são parte central das análises realizadas e conclusões obtidas.

11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília. 2014.
2. Ministério da Saúde. CONITEC Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. 2021;
3. Athanzio RA, Silva Filho LVRF da, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny E da FA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis TT - Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. J bras pneumol. 2017;
4. Hernandez NA. Recomendação Brasileira de Fisioterapia na Fibrose Cística: um guia das boas práticas clínicas. Vol. 10, ASSOBRAFIR,. 2019. p. 5–48.
5. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Caldeira Reis F, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. J Cyst Fibros. 2008;
6. Banco de preços em saúde. Dados das compras do SIASG (sistema de aquisições governamentais). BPS.
7. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

