

Série de Revisão

DEFICIÊNCIA DE ALFA₁-ANTITRIPSINA. 5: TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENDOVENOSA: COMPREENSÃO ACTUAL

J K Stoller, L S Aboussouan

Thorax 2004; 59:708-712 com autorização de BMJ Publishing Group.

Neste artigo revisam-se a eficácia clínica e bioquímica da terapia de reposição endovenosa na Deficiência de α_1 -antitripsina, se examinam os eventos adversos experimentados com este tratamento e se discute o seu custo-efectividade.

Devido a que se pensa que o mecanismo pelo qual se produz o enfisema em indivíduos com deficiência severa de α_1 -antitripsina (AAT) é a elastólise sem controle, o tratamento específico actual para a Deficiência de AAT é a administração endovenosa de AAT purificada, chamada terapia de reposição endovenosa. A AAT obtida de um pool de plasma humano foi autorizada para a sua prescrição em vários países, incluindo os Estados Unidos, Canadá, Itália e Espanha. Este trabalho passa revista ao fundamento da terapia de reposição endovenosa e á evidência actual da sua eficácia bioquímica e clínica. Depois de revisar os critérios específicos pelos quais a eficácia bioquímica e clínica da terapia de reposição pode ser avaliada, passamos a considerar os estudos relevantes disponíveis que tratam sobre a eficácia. Também revisamos os datos disponíveis sobre eventos adversos experimentados com a terapia de reposição e o seu custo-efectividade (rentabilidade), analisando os aspectos metodológicos de informes disponíveis.

CRITÉRIOS PARA DEMONSTRAR A EFICÁCIA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO

Os critérios que se devem satisfazer para considerar efectiva á terapia de reposição endovenosa devem ter em consideração tanto os efeitos bioquímicos como clínicos¹. Os critérios de eficácia bioquímica incluem:

- evidência que a terapia de reposição endovenosa aumenta os níveiss séricos sobre o umbral protector e o faz durante todo o intervalo da dose;
- evidência que a capacidade funcional para opor-se á elastase dos neutrófilos da AAT transfundida proveniente de um pool de plasma humano, está conservada depois da infusão.

Mais além destas considerações bioquímicas, os critérios que devem satisfazer-se para segurar uma eficácia clínica incluem:

- evidência que a infusão endovenosa da terapia de reposição atrasa a progressão do enfisema ou confere outros benefícios clínicos como morbidade reduzida ou aumento de sobrevivência;
- evidência que a administração da terapia de reposição é segura.

Considerando a evidência disponível sobre a eficácia bioquímica da terapia de reposição endovenosa, Wewers e col.² mostraram por primeira vez que a infusão endovenosa de AAT de um pool de plasma humano a uma dose de 60 mg/kg, administrada uma vez por semana, alcançava níveis séricos que geralmente excediam o umbral protector durante todo o intervalo de dose. Como se amostra na figura 1, os níveis séricos em 21 pacientes PI*ZZ subiram rapidamente depois da infusão (> de 300 mg/dl) e os níveis nadir pré-doses geralmente foram superiores a 11 μ M (ou 80 mg/dl), nível considerado como o umbral protector sobre o qual o risco de enfisema é mínimo e por debaixo do qual o risco aumenta. Em realidade, os níveis séricos nadir de AAT tenderam a subir ao longo das infusões seriadas, o que vai em contra do desenvolvimento de anticorpos bloqueantes. Além disso, a AAT infundida manteve a sua actividade funcional antielastase tanto no soro como no fluido de revestimento epitelial (FRE).

Estudos posteriores examinaram a eficácia bioquímica da terapia de reposição endovenosa administrada a intervalos distintos ao semanal^{3,4}. Barker e col.³ estudaram a farmacocinética de infusões quinzenais de AAT plasmática a uma dose de 120 mg/kg em 23 pacientes PI*ZZ que receberam 10 infusões cada um. Em contraste com a farmacocinética da terapia de reposição semanal, se alcançaram níveis séricos por cima do nível protector de 80 mg/kg, mas não se mantiveram durante as duas semanas. Em nenhum paciente o nível se manteve por cima dos 80 mg/kg ao finalizar os catorze dias. Em 41% dos pacientes (9/22) os níveis se mantiveram 7 dias sobre 80 mg/dl. Realizou-se uma lavagem bronquioalveolar em 5

pacientes e os níveis no fluido de revestimento epitelial tiveram uma pobre correlação com os níveis séricos ($r = 0.60$). O volume espiratório forçado num segundo (VEF_1) manteve-se sem mudanças (1.22 l) nos pacientes durante um período de seguimento de 20 semanas.³

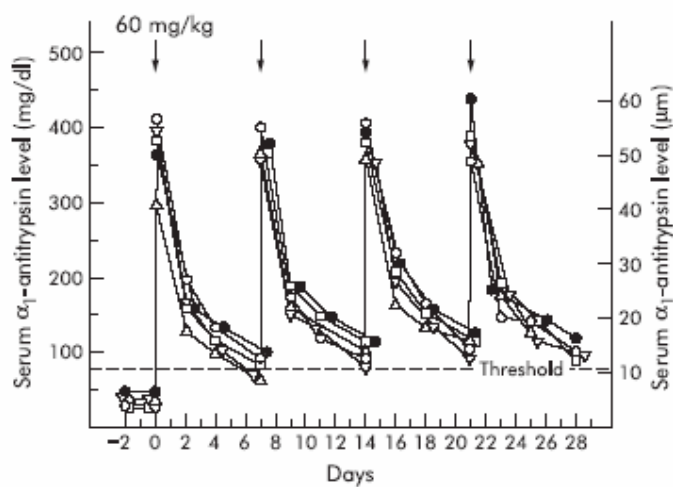


Figura 1: Níveis séricos de AAT aos 30 minutos, 2 dias, 4 dias e 7 dias depois da administração endovenosa de AAT à razão de 60 mg/kg de peso corporal. Cada símbolo representa o nível sérico de um paciente individual que recebe a terapia de reposição. Reproduzido de Wewers e col² com permissão do editor.

Dado que, tanto os médicos como os pacientes preferem doses de medicação endovenosa menos frequentes, também se analisou a administração de terapia endovenosa mensal. Hubbard e col.⁴ administraram 250 mg/kg de AAT purificada por via endovenosa uma vez por mês durante 12 meses a 9 sujeitos com deficiência severa de AAT (níveis séricos de AAT < 35 mg/dl ou 5 µM aproximadamente). Ao igual que com as infusões semanais, os níveis séricos nadir aumentaram gradualmente com o tempo, de tal maneira que ao mês doze os níveis séricos excederam os 80 mg/kg durante um promédio de 25 dias dos 28 dias de intervalo da dose. A actividade antielastase no soro manteve-se e aumentou com o tempo e os níveis de AAT no FRE promediaram os 2,5 µM ao dia 28, superando, desta maneira, o valor umbral teórico protector em FRE. Não se acharam mudanças significativas na função pulmonar dos sujeitos durante os 12 meses de estudo⁴.

Desde esses primeiros estudos realizados com a primeira preparação disponível (AAT purificada de um pool de plasma humano tratada com pasteurização [Prolastin, Bayer, West Haven, CT, USA]), realizaram-se recentemente mais estudos que analisaram o perfil bioquímico de uma preparação de AAT diferente, purificada de um pool de plasma humano utilizando técnicas de solvente detergente e nanofiltração [Aralast, Baxter, Westlake Village, CA, USA]⁵ A nova droga foi avaliada inicialmente num estudo controlado, randomizado cego duplo, utilizando a droga Prolastin como parâmetro de comparação. Nesta fase inicial que se levou a cabo em quatro centros, se trataram a 13 pacientes com infusões semanais de 60 mg/kg durante 11 semanas. A segunda fase consistiu num seguimento prospectivo aberto onde a nova droga se administrou com conhecimento dos investigadores. Como se amostra na figura 2, a administração da nova preparação satisfaz os critérios de equivalência da preparação aprovada anteriormente. Os níveis séricos de AAT às semanas 8-12 foram similares com a nova preparação (razão de 0.905 com a droga de comparação) e a espera dos pontos mínimos desde a semana 12 á 24 não superou - 0,1. Não se observaram eventos adversos severos associados á medicação. Em base a este estudo, a nova preparação recebeu a aprovação da Administração de Alimentos e Drogas (FDA, por suas siglas em inglês) dos Estados Unidos em Dezembro de 2002⁶. Uma terceira preparação (Zemaira, ZLB Behring) recebeu posteriormente a aprovação da FDA.

EVIDÊNCIA DE EFICÁCIA CLÍNICA DE LA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENDOVENOSA.

Os estudos disponíveis sobre a eficácia clínica da terapia de reposição endovenosa utilizam uma variedade de desenhos,^{5, 7, 10} incluindo estudos observacionais (alguns com controis concorrentes) e um único ensaio clínico controlado e randomizado⁸.

As variáveis principais utilizadas nos estudos clínicos disponíveis incluem a taxa de deterioração do VEF₁, a taxa de mortalidade, a taxa de mudança na densidade pulmonar medida com tomografia axial computada (TAC) e a frequência de exacerbações e/ou infecções agudas¹³. Outros marcadores clínicos incluem marcadores inflamatórios no escarro ou FRE assim como produtos de degradação da elastina em urina¹².

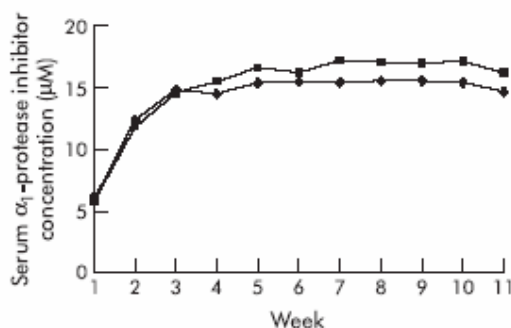


Figura 2: Níveis séricos do inibidor de protease α_1 logo da reposição endovenosa com 60mg/kg de Aralast activo (♦; n = 13) ou controle (■; n = 13). Na absisa (linha horizontal) se indica o número de semanas com a terapia de reposição endovenosa, já seja Aralast ou o inibidor de protease α_1 controle. A inclinação da curva é em $\mu\text{M}/\text{dia}$. Reproduzido de Stoller e col.⁵ com permissão do editor.

Na tabela 1 se apresenta um resumo dos sete estudos principais disponíveis sobre a eficácia clínica da terapia de reposição endovenosa^{7, 13}. Os estudos mais grandes são coortes observacionais com grupos controle concorrentes. No primeiro destes dois estudos Seersholm e col.⁹ compararam a taxa de deterioração do VEF₁ em dois grupos de pacientes um grupo de tratamento de 198 pacientes Pi*ZZ, ex-fumadores alemães tratados com 60 mg/kg de Prolastin em forma semanal durante ao menos um ano e um grupo controle de 97 pacientes daneses, ex-fumadores com deficiência severa de AAT (Pi*ZZ ou ZNull) que não recebiam terapia de reposição. A comparação de ambos grupos ao começo do estudo amostrou uma semelhança generalizada, com leves diferenças que refletiram uma VEF₁ ligeiramente mais baixa entre o grupo tratado (promédio 37% versus 42% do teórico, p=0.02), um pequeno excesso de homens no grupo tratado (72% versus 57%, p= 0.01) e um promédio menor no tempo de seguimento no grupo tratado (3,2 versus 5,8 anos, p<0.01). A comparação da taxa de deterioração do VEF₁ mostrou que, em geral, a taxa foi menor naqueles que receberam a terapia de reposição que no grupo não tratado (promédio -53 ml/ano versus -75 ml/ano, p=0.02). Na análise estratificado do VEF₁ a diferença grupal geral foi atribuída a uma deterioração mais lenta naqueles compreendidos com uma VEF₁ de 31-65% do teórico, no qual o grupo tratado teve uma taxa de deterioração de -62 ml/ano comparado com -83 ml/ano no grupo não tratado (p = 0.04).

No estudo observacional de coorte mais grande disponível foi publicado um ano mais tarde pelo Registo de Pessoas com Deficiência Severa de AAT do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos (NHLBI, por suas siglas em inglês)⁷. Nesta coorte observacional de 1129 pessoas, das quais 747 receberam tratamento de reposição em algum momento durante o período de seguimento do Registo, as variáveis principais a seguir foram a taxa de mudança do VEF₁ e a taxa de mortalidade. Para o grupo em geral a taxa promédio de deterioração do VEF₁ foi -54 ml/ano. As características associadas com uma taxa acelerada incluíram: sexo masculino, idade entre 30-44 anos, hábito de fumar, VEF₁ entre 39-79% do teórico, resposta ao broncodilatador (definida como um aumento de 12% e 200 ml do VEF₁ logo depois de inalar o broncodilatador) e o não uso de terapia de reposição. Apesar de que em geral não se viram diferenças significativas na taxa de deterioração do VEF₁ entre os que receberam e os que não receberam terapia de reposição, a análise estratificada demonstrou uma menor taxa de deterioração do VEF₁ naquelas pessoas com estadio II de DPOC (VEF₁ 35-49% do teórico, segundo a classificação da Sociedade Torácica Americana, que receberam a terapia de reposição. Especificamente, a deterioração do VEF₁ em pessoas que não receberam a terapia de reposição foi 27 ml/ano mais rápido que naquelas que a receberam (p=0.03).⁷ Além da taxa de deterioração do VEF₁, também se examinou neste estudo a taxa de mortalidade em sujeitos que receberam ou não terapia de reposição.⁷ Ajustando os valores para outros predictores, a razão de risco de morte em receptores de terapia de reposição foi de 0.64, significativamente menor que nos não-receptores (p=0.02). No subgrupo de pacientes com estadio II de DPOC, a razão de risco de morte naqueles que receberam terapia de reposição foi de 0.21 (p<0.001).⁷

Tomados em conjunto, os resultados concordantes destes dois estudos observacionais com controles concorrentes sugerem que a terapia de reposição tem eficácia clínica com uma redução na taxa de deterioração da função pulmonar, particularmente em indivíduos com obstrução crónica moderada das vias aéreas. No entanto, tal como se pontualizou na análise destes resultados, nenhum dos ensaios foi randomizado, de maneira

que as diferenças nos resultados dos grupos comparados poderiam reflexar diferenças entre os grupos que o modelo estatístico, apesar de ser muito sofisticado, não conseguiu ajustar.

Tabela 1 Estudos sobre a eficácia clínica da terapia de reposição endovenosa				
Referência	Data	Desenho	Parâmetros Medidos	Principais resultados
Seersholm e col. ⁹	1997	Coorte observacional, controis concorrentes	Deterioração de VEF ₁	Em pacientes com VEF ₁ 31-65%, a reposição atenuou o declive de VEF ₁ em 21 ml/ano.
Registo NHLBI ⁷	1998	Coorte observacional, controis concorrentes	Deterioração de VEF ₁ y supervivência	Em pacientes com VEF ₁ 35-49%, a reposição atenuou a deterioração de VEF ₁ em 27 ml/ano. A razão de risco de morte pela terapia de reposição foi 0.64 comparado com os que não a receberam.
Dirksen e col. ⁸	1999	Ensaio controlado randomizado	Deterioração de VEF ₁ e densidade pulmonar (TC)	Pérdida de tecido pulmonar 2,6 g/l/ano com placebo e 1,5 g/l/ano com reposição. Este não reduziu a taxa de degradação de elastina.
Gottlieb e col. ¹²	2000	Descritivo	Desmosina urinária	A reposição não reduziu a taxa de degradação da elastina.
Lieberman ¹¹	2000	Observacional (enquete por Internet)	Frequência de infecções pulmonares	Nº de infecções pulmonares por ano diminuíram de 3-5 antes da reposição a 0-1 logo depois da reposição.
Wencker e col. ¹⁰	2001	Observacional (antes-depois)	Deterioração de VEF ₁	Taxas de deterioração de FEV ₁ antes e depois da reposição: 49,2 e 34,2 ml/ano respectivamente.
Stockley e col. ¹³	2002	Descritivo	Marcadores de inflamação em escarro	A reposição reduziu os níveis de leucotrieno B4 em escarro.

Além destes dois estudos observacionais, Wencker e col. Estudaram a taxa de deterioração do VEF₁ antes e depois de começar a terapia de reposição em 96 pacientes com deficiência severa de AAT (todos com níveis séricos < 35% do normal) e obstrução moderada das vias aéreas (VEF₁ promédio 41% do teórico).¹⁵ A taxa geral de deterioração do VEF₁ foi maior antes do início da terapia de reposição que depois, (promédio -49 ml/ano versus -34 ml/ano, p=0.019). A análise de subgrupos amostrou que o efeito da terapia de reposição alcançou significação estatística nos pacientes cujo VEF₁ basal era superior ao 65% do teórico (promédio -49 ml/ano versus -123 ml/ano, p=0.045) e nos pacientes que experimentaram uma rápida deterioração do VEF₁ (por cima do 65% do teórico) antes de começar com a terapia de reposição (p=0.001). No subgrupo de pacientes com obstrução moderada das vias aéreas (VEF₁ 30-65% do teórico) antes do tratamento, se observou uma tendência a reduzir a taxa de deterioração do VEF₁ logo de iniciar a terapia de reposição (p=0.066)¹⁰.

Outros estudos observacionais que trataram o tema da eficácia clínica da terapia de reposição incluem uma enquete por Internet, de Lieberman¹¹, sobre a frequência de episódios infecciosos, um estudo sobre os níveis urinários de desmosina logo depois de começar com a terapia de reposição, de Gottlieb e col.¹² e um estudo observacional de marcadores de inflamação em escarro de Stockley e col.¹³. Lieberman¹¹ enviou por Internet um questionário dirigido a um grupo de uns 300 usuários Pi*ZZ dos quais responderam 48%; 96 pessoas haviam recebido terapia de reposição e 47 não. A frequência anual de infecções pulmonares no grupo que recebeu a terapia de reposição foi maior antes de começar o tratamento que depois de iniciado (65% versus 18% havendo informado experimentar mais de 2 infecções por ano, p<0.001). Da mesma maneira, entre os indivíduos que não receberam terapia de reposição, o 55% informou experimentar mais de duas infecções por ano (p<0.001). Apesar que este estudo tem falhos metodológicos (possíveis inviesados na selecção, datos auto-informados), os seus resultados são consistentes com a hipótese que a terapia de reposição reduz a taxa de infecções pulmonares em indivíduos Pi*ZZ.

Utilizando á desmosina urinária como medida da degradação da elastina, Gottlieb e col.¹² informaram níveis seriados de desmosina em 12 pacientes com deficiência severa de AAT, antes e durante 8 semanas logo depois

de receber a terapia de reposição. Contrariamente ao observado em estudos prévios realizados com dois pacientes¹⁴, os níveis de desmosina urinária não diminuíram logo de iniciada a terapia de reposição, o que reflexaria a dificuldade de utilizar a desmosina como marcador específico da elastina pulmonar.

No estudo observacional mais recente sobre eficácia clínica, Stockley e col.¹³ analisaram os níveis de AAT em soro e escarro e os marcadores séricos de inflamação em 12 pacientes Pi*Z aos que se lhes administrou Prolastin endovenosa a uma dose de 60 mg/kg/semana durante 4 semanas. Confirmando a eficácia bioquímica informada previamente por Wewers e col.², os níveis séricos nadir aumentaram e se mantiveram por cima dos valores umbrais protectores na semana 4 (promédio 14,4 µM). O aumento nos níveis de AAT em escarro se acompanhou com um incremento significativo da capacidade inibitória da elastase e uma diminuição significativa dos níveis de leucotrieno B4 no escarro, avaliando a eficácia bioquímica da terapia de reposição endovenosa na via aérea e a sua acção antiinflamatória.

Complementado estes 6 estudos observacionais sobre a terapia de reposição endovenosa, se realizou um único ensaio clínico controlado e randomizado. Dirksen e col.⁸ asignaram em forma aleatória 28 sujeitos Pi*ZZ para receber infusões endovenosas de AAT (250 mg/kg/mensual) durante 3 anos pelo menos e outros 28 sujeitos Pi*ZZ foram asignados para receber infusões de placebo (albúmina humana). Não se observaram diferenças na taxa de deterioração do VEF₁ entre os dois grupos, já seja utilizando medições espirométricas realizadas diariamente pelo mesmo paciente ou espirometrias realizadas no laboratório cada 3 meses (-59 ml/ano versus -79 ml/ano, p=0.25). No entanto, quando se compararam os valores de densitometria por TAC (em onde se analisaram cortes tomados 5cm por debaixo da carina principal utilizando como critério de umbral o percentil 15 para determinar um pulmão enfisematoso), se observou uma tendência para uma taxa anual de perda de densidade pulmonar mais lenta nos pacientes que receberam a terapia de reposição (de 1,07g/l/ano). Esta diferença esteve perto, mas não logrou significação estatística (p=0.07).

Estes estudos tomados em conjunto, demonstram a eficácia bioquímica da terapia de reposição endovenosa, especialmente quando é administrada semanalmente. A eficácia clínica está sugerida pelos resultados concordantes de vários estudos observacionais que amostam que os pacientes que recebem terapia de reposição experimentam uma menor taxa de deterioração do VEF₁ e menos infecções pulmonares ao ano, supervivência aumentada e menor inflamação pulmonar, medida com os marcadores de escarro. Além disso, os resultados do único ensaio randomizado, controlado com placebo amostam uma tendência para uma menor perda da densidade pulmonar nos pacientes que recebem a terapia de reposição.

EVENTOS ADVERSOS EXPERIMENTADOS COM A TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENDOVENOSA

A experiência adquirida durante mais de 14 anos com a administração da terapia de reposição endovenosa a vários milhares de pacientes norte-americanos sugere que este tratamento é, geralmente, bem tolerado.

Como se amosta na tabela 2, dois estudos importantes tocaram especificamente o tema da frequência e tipo de eventos adversos associados à terapia de reposição. Wencker e col.¹⁵ descreveram a experiência de 443 pacientes que receberam Prolastin, dos quais 65 experimentaram 124 eventos adversos. Cinco de estas reacções se consideraram severas e requereram intervenção médica ou hospitalização (cuatro reacções anafiláticas e um caso de insuficiência cardíaca congestiva e respiratória). As reacções adversas mais frequentes foram a febre e resfriado (17 pacientes), urticária (18 pacientes), náusea e vômitos (21 pacientes) e fadiga (7 pacientes). Três pacientes interromperam o tratamento de reposição por repetição de episódios de febre e resfriados logo depois das infusões de distintos lotes de Prolastin. Não se produziram mortes nem casos de infecções virais (como hepatite ou VIH).

No segundo estudo grande, Stoller e col.¹⁶ informaram a frequência e o tipo de experiências adversas entre 747 pacientes que receberam terapia de reposição (Prolastin) no Registo do NHLBI. Utilizando um sistema de classificação “baseado na severidade”, 174 sujeitos informaram 720 eventos adversos, sendo os mais comuns: dispneia (47%) e enjôos/languidez (17%). Dos eventos adversos reportados, se consideraram severos 8.8% (63/720), 72.4% (521/720) moderados e 18.9% (136/720) foram leves. Ao classificar estes mesmos eventos adversos utilizando um sistema “baseado nas consequências” se observa que só 24% dos 720 eventos adversos requereram uma resposta: internação hospitalária ou visita a uma sala de reforço (12/720, 1.7%), visita ao médico ou prescrição de uma nova medicação (152/720, 21.1%) ou interrupção da terapia de reposição (8/720, 1.1%)¹⁶.

A determinação da frequência de eventos adversos em função da frequência de infusão (semanal, mensal ou outras) mostrou que a frequência absoluta de eventos adversos foi muito baixa (para um intervalo de confiança do 95%, 0.019-0.023 eventos/paciente-mês), mas que a taxa foi maior entre os pacientes que receberam a terapia semanalmente (0.030 eventos/paciente-mês) que entre aqueles que receberam a terapia de reposição com outra frequência (0.024 eventos/paciente-mês [cada 2-3 semanas] ou 0.005 eventos/paciente-mês [mensalmente], p<0.001 versus frequência semanal). No entanto, ainda na taxa más alta estimada de eventos

adversos, os participantes experimentaram em promédio um evento adverso só 2.0 vezes nos 5 anos de tratamento contínuo com terapia de reposição. É notável que, tanto neste como noutros estudos⁵ não houve nenhum caso de hepatite, VIH ou enfermidades causadas por priões, que possam ser atribuídas á terapia de reposição endovenosa.

Tabela 2 Resumo de reacções adversas associadas com a terapia de reposição endovenosa		
Reacção adversa	Wenckerc e col. ^{15*} (n = 443 pacientes)	Stoller e col. ^{16 §} (n = 747 pacientes)
Anafilaxia	0.9%	0
Dispneia	3.0%	8.5%
Assobios	NR	1.9%
Hipotensão	NR	0.3%
Dor de cabeça	NR	47.1%
Enjôos (languidez)	NR	16.8%
Resfrio		7.5%
Febre	3.8%	7.4%
Erupção	NR	5.1%
Congestão torácica	NR	5.1%
Urticaria/coceira	4.1%	3.2%
Taquicardia	NR	2.8%
Dor de peito moderado		2.2%
Náuseas/vômitos	4.7%	1.7%
Acaloramento	NR	6.5%
Ansiedade	NR	4.4%
Dor ligeira	NR	4.3%
Cãimbras musculares	NR	3.8%
Fadiga	1.6%	NR

* Porcentagem de pacientes
 § Porcentagem do total de 720 eventos adversos
 NR, não reportado

CUSTO-EFFECTIVIDADE DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENDOVENOSA

A terapia de reposição endovenosa é custosa (o custo anual promédio estimado foi de US \$28.075-65.973 em 1998^{17, 18}). Até á data foram realizados três estudos de custo-effectividade¹⁹⁻²¹. Referidas análises devem necessariamente adoptar diferentes suposições relativas á história natural da doença, situação dos pacientes, eficácia da intervenção, custo e duração da terapia de reposição e outras variáveis. Embora as análises de sensibilidade podem avaliar a robustez destas suposições, continua havendo discrepâncias nas características fundamentais e conclusões dos estudos aqui descritos (tabela 3).

Apesar de que o primeiro estudo de custo-efetividade de Hay e Robin é anterior ao Registo do NHLBI²³, o mesmo faz uma análise dos resultados de custos num rango de possíveis eficácias terapêuticas e outras variáveis. Por exemplo, para uma hipotética eficácia terapêutica (ou seja, redução de mortalidade) de 70%, as estimações para o custo por vida-ano salvada baixo várias suposições de idade, sexo e estatuto de fumador variou entre \$28.000 e \$72.000. Para um indivíduo Pi ZZ, de 40 anos de idade, a eficácia terapêutica mais baixa á qual o custo-effectividade seria comparável com o de outra intervenção médica comum se estimou em 30%, com um custo por vida-ano salvada de \$50.000-128.000²¹. Este estudo estimou um custo de tratamento baixo, mesmo depois de ajustar-lo a dólares de 1990, não tomou em consideração diferenças em custos e qualidade de vida entre estados de saúde, e calculou um maior incremento na expectativa de vida e um menor custo por ano de vida salvada em fumadores activos.

O estudo de Alkins e O'Malley¹⁹ baseou-se na aproximação exponencial descendente da expectativa de vida (DEALE, por suas siglas em inglês) uma técnica que considera taxas constantes de mortalidade e uma relação inversa entre a expectativa de vida remanente e a taxa de mortalidade anual. Tomando como base os dados do Registo do NHLBI⁷, estes autores atribuíram um 55% de eficácia á terapia de reposição endovenosa. Para indivíduos com deficiência severa de AAT e um VEF₁ < 50% do teórico, o estudo demonstrou que o custo incremental (isto é o valor adicional ao custo de tratamento usual) por ano de vida salvada, se estimou em \$13.971. Os calculos de custo estenderam o custo da terapia de reposição em 5 anos sobre o aumento total esperado de expectativa de vida de 18 anos. Também, o estudo considerou somente anos/vida salvados, mas não qualidade de vida e determinou os custos da terapia de reposição, mas não os custos derivados do tratamento geral para a DPOC, como os fármacos para o tratamento da DPOC, aparte da terapia de reposição.

No estudo mais recente de custo-efectividade, Gildea e col.²⁰ conduziram análises que diferiram das anteriores em vários aspectos importantes. Primeiramente, os autores utilizaram a simulação de Markov Monte Carlo para avaliar três estratégias distintas: (1) não tratamento, (2) tratamento de por vida e (3) tratamento até que a VEF₁ esteja por debaixo de 35%²⁰. Esta simulação utilizou várias probabilidades de eventos transitórios baseados nos dados do Registo do NHLBI, incorporando ao modelo estimacões conhecidas de progressão da disfunção pulmonar e taxas de mortalidade. Uma das principais variáveis a seguir foi anos/vida ajustados por qualidade de vida (QALYs, por suas siglas em inglês), uma medida mais exaustiva do custo-efectividade que os anos de vida salvados. O estudo também considerou o custo de outras medicações pulmonares utilizadas por pessoas com Deficiência de AAT. A razão de custo-efectividade incremental (ICER, por suas siglas em inglês) foi de \$312.511 por QALY para a estratégia de tratamento de reposição de por vida e \$207.841 por QALY para a estratégia de tratamento de reposição até chegar a um VEF₁ <35%. As análises de sensibilidade amostraram que o custo anual da terapia de reposição deveria diminuir de \$54.765 a \$14.000 para que o ICER caia por debaixo de \$100.000. Estes resultados diferem em forma importante dos estudos prévios em que o custo da terapia de reposição, num rango de condições plausíveis, se mantem alto e excede o custo das intervenções médicas comuns.

Tabela 3 Comparação de estudos de custo-efectividade da terapia de reposição na Deficiência de AAT.							
Ref.	História Natural	Reposição Custo/ano (USD)	Ponderação do tratamento	Métodos de calculo	Resultados: Índices usados	Principais conclusões	Análises de Sensibilidade
Hay e col ²¹	Larsson ²³	30.000 (\$1990)	Arbitrária: 0.75	Expectativa de vida: dados da história natural. Resultados eficácia: hipotética (0-100%)	CLYS	Com eficácia de 30% o CLYC seria \$50.000-128.000, comparável a outras intervenções médicas	Resultados mais sensíveis a eficácia e a suposição do custo do tratamento
Alkins e col ¹⁹	Registo NHLBI ⁷	51.948 (\$1998)	Não incluída: 1	Expectativa de vida: DEALE Resultados eficácia: 55% (baseada em dados do Registo)	ICLYS	Con eficácia de 55% el ICLYS para sujeitos com VEF ₁ <50% seria \$13.971	Resultados mais sensíveis a eficacia e, em menor grau, suposição do custo do tratamento
Gildea e col ²⁰	Registo NHLBI ⁷	54.765 (\$2001)	Opinião experta baseada em estadios de DPOC: I: 0.93 II: 0.75 III:0.26	Modelo analítico de Marcov validado com dados do Registo NHLBI.	QALY, ICER	ICER para tratamento de por vida por QALY ganhado é \$312.511	Sem suposição.. ICER baixa a menos de \$100.000 se o custo da reposição desce a \$14.000
<p>Ponderação do tratamento: ajusta medidas de qualidade baseadas no impacto da doença, rango de 0 (equivale a morte) a 1 (perfeita saúde). DEALE = Aproximação exponencial descendente da expectativa de vida. A expectativa de vida é inversamente proporcional á mortalidade em 1 ano (mortalidade = $-(1/t) \times \ln$ (supervivência ao tempo t)); CLYS = custo por vida/ano salvada; ICLYS = incremento de custo por ano-vida salvado; QALY = vida-ano ajustada por qualidade; ICER = proporção de custo-efectividade incremental (US \$ /QUALY).</p>							

Embora há várias diferenças metodológicas significativas entre estes estudos, uma diferença básica é que se supõe uma taxa anual de mortalidade constante, como no método de análise DEALE, utilizado por Alkins e col.¹⁹. Em experimentos de validação se demonstrou que o método DEALE subestima a expectativa de vida comparação com o processo Marcov que é mais exacto, particularmente no rango inferior das taxas de mortalidade aumentadas atribuídas á Deficiência de AAT e á juventude relativa desses pacientes²².

Em conjunto, enquanto os estudos disponíveis de custo-efectividade da terapia de reposição oferecem uma ampla gama de estimacões e os resultados mais recentes²⁰ sugerem um menos favorável custo-efectividade que outras intervenções médicas mais convencionais, se deve enfatizar que as considerações de custo-efectividade não deveriam dominar a toma de decisões para aprovar o tratamento, especialmente dada a aparente efectividade clínica e a falta de tratamentos alternativos específicos para a Deficiência de AAT. Em realidade, toda a dúvida surgida sobre o custo-efectividade do tratamento de reposição deveria animar o desenvolvimento de alternativas ainda mais clinicamente efectivas e mais custo-efectivas, como se discutirá em outro artigo de esta série.

.....
Afiliação dos autores

JK Stoller Divisão de Medicina, Secção de Terapia Respiratória, Cleveland Clinic Lerner School of Medicine, Departamento de Pneumologia e Medicina Intensiva, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, USA

LS Aboussouan, Departamento de Pneumologia e Medicina Intensiva, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, USA

Correspondência a: Dr. JK. Stoller. Divisão de Medicina, Secção de Terapia Respiratória, Cleveland Clinic Lerner School of Medicine, Departamento de Pneumologia e Medicina Intensiva, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA; stollej@ccf.org

Tradução

Por: Amadeu José Ferreira Monteiro, Associação Alfa-1 de Espanha

Correio Electrónico: amadeujfmonteiro@hotmail.com

Colaboração:

Sonia Iujvidin, Pro-Associação Alfa-1 de Argentina e FundDPOC

Correio Electrónico: soniadin@movi.com.ar

Elaine Alfonzo, Presidenta, Fundação Alfa-1 de Porto Rico

Correio Electrónico: ealfonzo@alfal.org

Com autorização dos autores e da editorial BMJ Publishing Group

REFERÊNCIAS

1. Hubbard RC ,Crystal RG.Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Med 1988; 84 :52 –62.
2. Wewers MD ,Casolaro MA,Sellers SE,et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. N Engl J Med. 1987;316 :1055–62.
3. Barker AF ,Iwata-Morgan I,Oveson L,et al. Pharmacokinetic study of alpha-1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. Chest 1997;112 :607 –13.
4. Hubbard RC ,Sellers S,Czerski D,et al Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. JAMA 1988; 260 :1259 –64.
5. Stoller JK ,Rouhani F,Brantly M,et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. Chest 2002; 122 :66 –74.
6. Dove A .Baxter/Alpha Aralast launch will ease pressure on Bayer's ProLastin production. Health News Daily 2003; 15:1 –10.
7. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin.The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158 :49 –59.
8. Dirksen A ,Dijkman JH,Madsen F,et al.A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999;160 (5 Pt 1):1468 –72.
9. Seersholm N ,Wencker M,Banik N,et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency ?Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)alpha1-AT study group. Eur Respir J 1997;10 :2260 –3.
10. Wencker M ,Fuhmann B,Banik N,et al. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor .Chest 2001;119 :737 –44.
11. Lieberman J .Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest 2000; 118: 1480 –5.
12. Gottlieb DJ ,Luisetti M,Stone PJ,et al. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha(1)-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group .Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162 :2069 –72.
13. Stockley RA ,Bayley DL,Unsal I,et al. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165 :1494 –8.
14. Stone PJ ,Morris TA,III,Franzblau C,et al. Preliminary evidence that augmentation therapy diminishes degradation of cross-linked elastin in alpha-1-antitrypsin-deficient humans. Respiration 1995;62 :76 –9.
15. Wencker M ,Banik N,Buhl R,et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group .Eur Respir J 1998; 11 :428 –33.
16. Stoller JK ,Fallat RJ,Schluchter MD,et al. Augmentation therapy with alpha 1-antitrypsin:patterns of use and adverse events. Chest 2003; 123 :1425 –34.
17. Mullins CD ,Huang X,Marchant S,et al. The direct medical costs of alpha 1-antitrypsin deficiency .Chest 2001; 119 :745 –52.
18. Mullins CD ,Wang J,Stoller JK. Major components of the direct medical costs of alpha 1-antitrypsin deficiency.Chest 2003;124 :826 –31.
19. Alkins SA ,O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency ?A critical review and cost-effectiveness analysis. Chest 2000; 117: 875 –80.
20. Gildea TR ,Shermlock KM,Singer ME,et al .Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha 1-antitrypsin deficiency.Am J Respir Crit Care Med 2003;167 :1387 –92.
21. Hay JW ,Robin,eds. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. Am J Public Health 1991;81 :427 –33.
22. Beck JR ,Kassirer JP,Pauper SG.A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE ").I .Validation of the method. Am J Med 1982;73 :883 –8.
23. Larsson C .Natural history and life expectancy in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, PiZ.Acta Med Scand 1978; 204 :345 –51.