

Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Novembro de 2021

Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística

2021 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

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	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia 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

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

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.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
4.2 Diagnóstico da Fibrose Cística	14
4.2.1 Diagnóstico de insuficiência pancreática em pacientes com Fibrose Cística	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1 Preço da tecnologia	18
6. EVIDÊNCIAS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA	19
6.1 Acurácia dos testes	19
6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia	23
6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia	23
6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)	24
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	26
7.1 Avaliação Econômica	26
7.2 Análise de Impacto Orçamentário	30
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	34
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	36
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	41
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	46
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	72
ANEXO 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	95

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de incorporação do teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística 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 Fibrose Cística. 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 MS via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). O objetivo do presente relatório foi avaliar a acurácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso do teste de elastase pancreática fecal em relação ao teste de gordura fecal, nas condições supracitadas, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste de elastase pancreática fecal.

Indicação: Dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em 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 genitourinário e que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos. Estima-se que ao final do primeiro ano de vida, cerca de 85% dos pacientes tenham Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE). De 10 a 15% dos pacientes, os quais possuem suficiência pancreática, podem desenvolver insuficiência em qualquer fase da vida. Atualmente, os testes fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são dois, o qualitativo (Sudam III) e o quantitativo de gordura nas fezes. O método quantitativo (método de Van de Kamer) é considerado o padrão-ouro na detecção da esteatorreia. Entretanto, este método exige dieta com ingestão controlada de gordura e coleta de fezes por três dias consecutivos, além de não diferenciar a razão da esteatorreia. Nos pacientes com FC, a esteatorreia é majoritariamente causada pela IPE, embora pacientes com IPE com quadros mais leves nem sempre apresentem esteatorreia. Neste contexto, o teste de elastase pancreática fecal (EL-1) apresenta-se como uma alternativa ao diagnóstico com o método quantitativo de Van de Kamer, principalmente pelo fato das alterações da elastase serem anteriores à presença de esteatorreia, assim como nem todos os pacientes que possuem insuficiência pancreática exócrina irão apresentar esteatorreia. Adicionalmente, o EL-1 é um teste específico para a função pancreática exócrina, não exige dieta específica para realização do exame e não exige a parada do tratamento com enzima. Assim, o objetivo deste relatório é avaliar a acurácia diagnóstica, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do teste de EL-1 visando sua incorporação para pacientes com FC e dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina.

Pergunta: O teste de EL-1 é mais acurado que os testes de gordura fecal disponíveis no SUS (Sudam III e Van de Kamer) para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC onde há dúvida diagnóstica?

Evidências Científicas A revisão sistemática (RS) identificou 119 publicações, as quais foram triadas por título e resumo, e um total de 18 artigos foram triados para leitura completa. Ao final, foram incluídos 11 estudos (dois estudos de coorte e nove estudos transversais). Os estudos foram analisados para o risco de viés com a ferramentas QUADAS 2 e a qualidade da evidência foi julgada com *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Os desfechos primários avaliados foram: sensibilidade e especificidade; e os secundários foram: Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa. Os estudos compararam os testes de EL-1 versus método quantitativo (método de Van de Kamer, 5 estudos) e o qualitativo (Sudam III, 6 estudos). Os estudos inseridos envolveram ao todo 833 participantes e os resultados indicam uma alta sensibilidade (0,97) e moderada especificidade (0,80) do teste ELISA de quantificação de EL-1 em comparação com a

quantificação de gordura, ambos aplicados em fezes. Uma vez que foram observados altos índices de heterogeneidade entre os estudos (sensibilidade, $X^2=84,82$ e $I^2=69,3\%$; especificidade, $X^2=180,73$ e $I^2=85,6\%$), foram realizadas análises exploratórias utilizando as curvas sumárias do tipo *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Estas análises demonstram uma área abaixo da curva (AUC) de 0,91 para acurácia, e que os subgrupos analisados são fatores que podem influenciar a capacidade da EL-1 em identificar pacientes com IPE. Estes subgrupos foram: a) o tipo de anticorpo de detecção utilizado no teste (0,93 vs. 0,87 para monoclonal vs. policlonal, respectivamente), o ponto de corte de EL-1 utilizado para definir Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) (0,92 vs. 0,89 para 200 e 100 $\mu\text{g/g}$ de fezes, respectivamente) e a idade dos pacientes (0,89 vs. 0,92 para pacientes <12 e >12 meses de idade, respectivamente), embora o fator idade seja dúbio devido ao genótipo dos pacientes (associados à IPE), e à variação temporal dos biomarcadores analisados, pois as alterações na EL-1 parecem preceder as alterações na gordura fecal, levando a detecções falso-positivas em relação ao teste referência. O risco de viés foi considerado baixo pela ferramenta QUADAS 2. A qualidade geral da evidência foi classificada como muito baixa pelo GRADE. O *downgrade* ocorreu pelos seguintes motivos: O teste I^2 apontou heterogeneidade moderada a alta, e todos os itens avaliados foram penalizados por este motivo no item inconsistência; amplos intervalos de confiança, sobretudo na especificidade, também ocasionaram a penalização da especificidade e novamente da acurácia dos testes, uma vez que a acurácia é uma medida sumária da eficiência dos testes, que leva em consideração a sensibilidade e a especificidade deles.

Avaliação Econômica: A análise econômica foi realizada considerando pacientes com FC que necessitam de testagem para definição do diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, localizados no Brasil, sob a perspectiva do SUS. Foram utilizados como comparadores na mesma análise, o exame diagnóstico de dosagem de gordura fecal ou EL-1. O horizonte temporal considerou o período de 18 anos após o nascimento, sendo considerada uma taxa de desconto de 5% para custo e efetividade. As medidas de efetividade foram sensibilidade, especificidade dos exames diagnósticos e anos de vida ajustados pela qualidade. A estimativa dos custos considerou medicamentos, acompanhamento médico, exames de diagnóstico laboratoriais, considerando a moeda Real (R\$). O modelo de análise escolhido foi uma análise de custo-efetividade (ACE), árvore de decisão seguida por análise de Markov), com análise de sensibilidade determinística e probabilística. As premissas adotadas no modelo incluíram: as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos. A análise demonstrou que a realização do exame diagnóstico de gordura fecal (Van de Kamer) apresentou o menor custo (R\$ 6.313,45) e maior efetividade (14,85 *Quality-adjusted life year*). O exame de EL-1 apresentou maior custo e menor efetividade. A análise de sensibilidade determinística, por meio do diagrama de tornado para Razão de Custo-Efetividade Incremental, demonstrou que os valores de *utility* e probabilidade de hospitalização foram as variáveis que mais impactaram no modelo. A análise de sensibilidade probabilística sustentou os dados apresentados pela análise principal.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): A AIO foi estimada com base em dados epidemiológicos, inicialmente foi considerado número de nascidos vivos no Brasil, por meio de dados obtidos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) referente ao período de 2010 a 2020 de forma a realizar uma previsão linear de nascimentos para o período de 2021 a 2026, assim foi considerado a incidência 1:7.576 nascidos vivos com FC de forma

a prever a população elegível a realização do exame diagnóstico no período de 2022 a 2026 (2022 = 385; 2023 = 386; 2024 = 386; 2025 = 386; 2026 = 386 pacientes). A dinâmica de mercado (*market share*) considerou cinco cenários diferentes, sendo a difusão conservadora (5% – 25 %) a escolhida como cenário base para a análise. O horizonte temporal foi de 5 anos, considerando a perspectiva do SUS. Os exames diagnósticos avaliados foram teste de EL-1 *versus* o tratamento atualmente disponível do SUS (dosagem de gordura fecal - método de Van de Kamer). O custo teste de EL-1 foi baseado em valores disponíveis em pregões eletrônicos de hospitais universitários federais e do tratamento disponível no SUS pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. A análise de sensibilidade foi univariada e considerou a alteração da população elegível, dinâmica de mercado e custo do exame diagnóstico. As suposições da análise compreenderam: os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas. A análise para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do exame diagnóstico dosagem da EL-1 no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - foi verificado custo adicional de R\$ 46.412 e na difusão otimista foi de R\$ 324.693. Nas difusões da alternativa 1, 2 e 3, verificou-se impacto incremental de R\$ 92.812, R\$ 157.748 e R\$ 255.152, respectivamente, no período de cinco anos. Ressalta-se que esta comparação se refere apenas aos dispêndios com a testagem em si. As análises de sensibilidade demonstraram que o custo do exame diagnóstico e dinâmica de market share podem elevar em R\$ 756.410 e R\$ 111.336 o impacto orçamentário.

Recomendações internacionais: O teste de EL-1 é referido como sugestão para diagnóstico de IPE em pacientes com FC, na agência de avaliação de tecnologia em saúde do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence*). Outras agências de ATS (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Swedish Council on Health Technology Assessment, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scottish Medicine Consortium, International e Haute Autorité de Santé, e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*) foram consultadas, mas não foram encontrados resultados.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): As tecnologias Turbilatex® Combo – 100 testes e 200 testes, Família Bühlmann fPELA® turbo, Method and Test Instruments for Quantitatively Determining Biomarkers in Faecal Samples e Kit for determining fecal elastase-1 through látex enhanced immunoturbidimetry foram detectadas no MHT.

Considerações Finais: Para fins desse relatório, deve-se considerar que o teste de gordura fecal (Sudam III ou Van de Kamer), oferecido pelo SUS, não é o melhor teste de referência para avaliar a função pancreática exócrina, mas sim a esteatorreia. Embora em pacientes com FC a principal causa da esteatorreia seja a IPE, nem todo paciente com IPE apresentará esteatorreia. Nos pacientes com dúvida diagnóstica e ausência de esteatorreia, o teste de EL-1 é uma alternativa acurada para melhorar o diagnóstico, pois quantifica uma proteína pancreática específica. Neste contexto, o teste de dosagem da gordura fecal, entretanto, continuará sendo útil para avaliar o tratamento com enzima pancreática, uma vez que o teste de EL-1 não mede má absorção de gordura. As evidências reunidas apontam para uma boa acurácia do teste de ELISA para quantificação de EL-1, utilizada no diagnóstico de IPE em pacientes com FC quando o comparador é o teste de gordura fecal. O teste que utiliza anticorpos monoclonais é o mais acurado e, portanto, é

esta a especificação técnica recomendada. Entretanto, os dados também sugerem que os resultados devem ser cuidadosamente interpretados, com base na clínica e genótipo do paciente, em relação ao ponto de corte utilizado.

A ACE propiciou avaliar que o teste EL-1 apresenta um custo superior e efetividade inferior ao teste de gordura fecal, dados que foram reforçados pelas análises de sensibilidade, por sua vez a sua incorporação resultaria em um custo adicional de R\$ 46.412 no período de 5 anos após a sua incorporação, assim a sua incorporação não traria benefícios clínicos ou econômicos para o contexto do SUS. Cabe ressaltar que a diferença de efetividade entre os testes é de 3%, assim os fatores econômicos devem considerar que as alterações no teste de EL-1 provavelmente precedem a esteatorreia, o número de falsos positivos observados em bebês quando compara-se o teste de EL-1 com o teste de gordura fecal pode apenas estar refletindo a diferença temporal nas alterações biológicas. Deste ponto de vista, o teste de EL-1 propicia o tratamento enzimático precoce, evitando problemas de má-absorção em uma fase importante do desenvolvimento infantil. Uma vez que o teste de EL-1 pode ser realizado sem a interrupção do tratamento com a enzima, o teste pode ser repetido posteriormente, na avaliação anual, para a confirmação dos resultados ou avaliação do comprometimento da função pancreática exócrina.

Recomendação Preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da ConiteC em sua 101ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de agosto de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A fibrose cística 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 cloreto. 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⁾.

A maior parte dos pacientes é sintomática já nos primeiros anos de vida, e grande parte dos casos é diagnosticada por triagem neonatal. Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são manifestações clássicas da FC, mas a gravidade e a frequência dos sintomas e sinais são variáveis nos pacientes. Ao nascer, 15% a 20% dos pacientes podem apresentar íleo meconial ^(2, 3). A presença dessa condição exige investigação para FC, pois 90% desses recém-nascidos têm diagnóstico de FC confirmado posteriormente ⁽⁴⁾.

Para neonatos, o diagnóstico de FC é estabelecido quando níveis elevados de tripsinogênio imunorreativo (TIR) são detectados na triagem neonatal, seguida por identificação de dois alelos patogênicos no gene *CFTR* e/ou teste de suor quantitativo, identificando níveis cloreto ≥ 60 mmol/L. O algoritmo de triagem neonatal para FC usado no Brasil baseia-se na quantificação dos níveis de TIR em duas dosagens, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Nos portadores de FC, os valores da TIR estão aumentados de duas a cinco vezes o valor normal esperado, mas como o índice de testes falso-positivos pelo algoritmo baseado na quantificação de TIR é alto, frente a duas dosagens positivas faz-se o teste do suor para a confirmação ou a exclusão da FC ⁽⁵⁾. Alternativas para o diagnóstico são a identificação de duas variantes relacionadas à doença e os testes de função da proteína CFTR. Em pacientes com a triagem neonatal positiva, é realizado o encaminhamento imediatamente ao centro de referência, onde haverá cuidado de equipe multidisciplinar visando manter o estado nutricional normal e tratar as infecções respiratórias em tempo oportuno ⁽⁵⁾.

Para demais pacientes, o diagnóstico de FC é estabelecido quando um probando tem uma ou mais características fenotípicas características de FC e evidência de anormalidade de função no gene *CFTR*, como valores elevados de cloreto no suor, dois alelos patogênicos identificados ou medida de diferença de potencial transepitelial nasal característica de FC ⁽⁵⁾.

A incidência a nível mundial é influenciada por uma ampla heterogeneidade mutacional. Estima-se uma prevalência de 70 mil pessoas mundialmente, das quais aproximadamente 30 mil vivem nos Estados Unidos, representando uma incidência de aproximadamente 1 mil casos/ano neste país. 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 ⁽⁶⁾. A FC é uma doença complexa e multissistêmica, de característica progressiva e potencialmente letal, que afeta o epitélio do sistema respiratório, gastrointestinal, hepático e genitourinário e que ocorre mais frequentemente em populações descendentes de caucasianos. A doença pulmonar é maior causa de morbimortalidade na FC. Íleo meconial ocorre ao nascimento de 15-20% dos neonatos com FC, e estima-se que mais de 95% dos homens com FC sejam inférteis ⁽¹⁾.

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% dos pacientes sendo atendidos em São Paulo, 12,7% em Minas Gerais e 10,8% no Rio Grande do Sul ⁽⁷⁾.

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 diagnósticos ⁽⁷⁾.

Em 2017, 4076 (79,5%) dos 5128 casos de FC registrados no país possuíam pesquisa de genótipo. Destes, 65,9% dos casos foram considerados positivos, com duas variantes patogênicas identificadas; 11,8% dos casos foram

considerados negativos, pois não possuíam variantes causadoras de FC ou não tiveram variantes identificadas. Ainda, 905 casos (22,2%) foram considerados inconclusivos, pois possuíam uma variante positiva e outras com significado incerto/não causadoras de FC ou pelo menos uma variante com significado incerto e nenhuma positiva ⁽⁷⁾.

4.2 Diagnóstico da Fibrose Cística

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 a porcentagem de pacientes com a variante e presença de insuficiência pancreática, disponíveis na base de dados online CFTR2.org. As variantes p.Ala455Glu (p.A455E) e p.Arg117His (p.R117H) são associadas com a 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 ^(6, 8, 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 leve ^(2, 4). 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%) ⁽⁷⁾.

As complicações ou comorbidades mais frequentes nos pacientes brasileiros em seguimento no ano anterior ao registro foram: asma (13,9%), doença do refluxo gastroesofágico (9,5%), evidências de acometimento hepático (7,9%), polipose nasal (5,6%), diabetes (4,5%), osteopenia ou osteoporose (2,7%), atelectasia crônica (2,4%), colelitíase (1,3%), hipertensão pulmonar *cor pulmonale* (1,2%), cirrose com hipertensão portal (1,2%), síndrome de obstrução intestinal distal (0,8%), aspergilose broncopulmonar alérgica (0,7%), pancreatite (0,6%), hematêmese (0,1%), invaginação intestinal (0,1%), e estenose colônica (0,03%) ⁽⁷⁾.

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 3 casos (6%) cada. Por fim, outras causas para o óbito estiveram presentes em 1 caso (2%)⁽⁷⁾.

A diretriz internacional europeia elaborada conjuntamente pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), e pela *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS) sugere que o teste de elastase fecal (EL-1) seja realizado anualmente para o acompanhamento de insuficiência pancreática exócrina (IPE) em pacientes com suficiência pancreática (SP), e que o teste seja repetido quando há crescimento ou estado nutricional inadequado ou na presença de sintomas gastrointestinais. Esta diretriz utiliza o ponto de corte de 100 µg de elastase/g fecal como ponto de corte⁽¹⁰⁾. O guia de melhores práticas no manejo dos aspectos gastrointestinais da FC ressalta a recomendação que o teste de EL-1 seja realizado para acessar IPE nos pacientes com FC, bem como para o monitoramento anual da conversão dos pacientes com PS para o fenótipo IPE⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

4.2.1 Diagnóstico de insuficiência pancreática em pacientes com Fibrose Cística

Todos os pacientes com FC devem ser testados para IPE, independentemente da idade. A suspeita clínica de IPE em pacientes com FC ocorre na presença de esteatorreia, diarreia crônica, baixo ganho de peso e sinais de hipovitaminose. O lactente pode apresentar edema, hipoalbuminemia e anemia. Sinais indiretos são observados por meio das características das fezes, como oleosidade, odor fétido e diarreia⁽⁵⁾. Estima-se que cerca de 85% dos pacientes com FC terão insuficiência pancreática (IP) antes de um ano de idade. Entretanto, os outros 15% nascem com SP e podem desenvolver IP ao longo da vida⁽⁹⁾. Atualmente, a suspeita clínica é confirmada através da dosagem da EL-1, considerado o melhor método atualmente na prática clínica, ou pela determinação quantitativa pelo método de Van de Kamer, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de esteatorreia, mas de uso limitado devido a dificuldades técnicas⁽¹⁾.

O teste de gordura fecal pelo método de Van de Kamer é positivo quando há excreção de gordura fecal >7g em um período de 24 h (se criança, são considerados normais a absorção maior ou igual a 85% da gordura ingerida, em contraste com os 93% do valor para adultos). Para tal aferição, durante 5 dias a dieta ingerida possui grande quantidade de gordura (100g/dia na dieta). A coleta das fezes ocorre durante 3 dias. Este teste apenas indica a presença de má-

absorção de gordura, e não a sua causa. O teste mede esteatorreia, o que ocorre quando a lipase pancreática já está em níveis <5-10% do normal; e, portanto, é falha em detectar insuficiência leve a moderada. O teste qualitativo de gordura fecal não é recomendado devido à falta de especificidade, uma vez que um paciente normal com alta ingestão de gordura pode levar a um resultado falso-positivo e dietas ricas em cálcio podem levar à uma excreção de gordura fecal aumentada ⁽¹¹⁾. Ambas as alternativas são fornecidas pelo SUS, possuem os códigos de procedimento os 02.02.04.002-0 para dosagem de gordura fecal e 02.02.04.007-0 para pesquisa de gordura fecal.

O teste de EL-1 é o teste mais comumente utilizado para a triagem de IPE. Valores menores de 200 µg de elastase por grama de fezes indicam insuficiência pancreática. Os testes mais comuns são do tipo ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), baseados em detecção imunológica por anticorpos. Os testes que utilizam anticorpos monoclonais são considerados mais acurados que os ELISAs que utilizam anticorpos policlonais ⁽¹⁵⁾. De maneira geral, os testes de EL-1 são mais simples, e os resultados não são afetados pelo uso de enzimas pancreáticas. Entretanto, quando o teste é realizado em amostras líquidas, há probabilidade maior de resultados falso-positivos. Portanto, é recomendável que o teste seja realizado em amostras formadas ou semi-formadas de fezes. Além disso, indivíduos com má-nutrição severa também são propensos a ter resultados falso-positivos no teste, mas há de se levar em consideração que em pacientes com FC a IP provavelmente é a causa da má-nutrição ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Mediante o diagnóstico IPE o tratamento deve ser realizado com enzimas pancreáticas, resultando na redução da frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal em pacientes acometidos da doença ^(11-13, 19-21). Existe, no entanto, uma grande variabilidade entre as diferentes formulações e apresentações de enzimas pancreáticas disponíveis no mercado internacional em relação à sua composição, atividade enzimática, formulação, estabilidade e biodisponibilidade, o que pode interferir na resposta clínica ao tratamento ^(11-13, 19-21). No Brasil, o único medicamento disponível é a pancreatina, conforme PCDT de Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática Exócrina ⁽²²⁾. Adicionalmente, o paciente deve ser submetido a acompanhamento fisioterápico e nutricional objetivando tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação das secreções.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Os dispositivos atualmente no mercado para a quantificação de elastase-1 em fezes, com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são seis: Combo Elastase Pancreática Turbilatex: (10355870393); Pancreatic Elastase Elisa (80464810278); Pancreatic Elastase Sk15 Elisa (80464810301); Schebo Elastase Pancreática 1 (10300390770); Família Liaison® Elastase 1 (10300390770) e Idk® Pancreatic Elastase Elisa (80464810623).

As informações sobre as tecnologias comercialmente disponíveis registradas no país estão apresentadas no quadro 1.

Quadro 1 - ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produtos para Saúde
Nome comercial	Combo Elastase Pancreática Turbilatex, Pancreatic Elastase Elisa, Pancreatic Elastase Sk15 Elisa, Schebo Elastase Pancreática 1, Família Liaison® Elastase 1, Idk® Pancreatic Elastase Elisa.
Registro	Combo Elastase Pancreática Turbilatex: 10355870393 Pancreatic Elastase Elisa: 80464810278 Pancreatic Elastase Sk15 Elisa: 80464810301 Schebo Elastase Pancreática 1: 10300390770 Família Liaison® Elastase 1: 10300390770 Idk® Pancreatic Elastase Elisa: 80464810623
Nome técnico	Elastase Pancreática 1
Detentor do registro	Combo Elastase Pancreática Turbilatex: Biomédica Equipamentos E Suprimentos Hospitalares Ltda Pancreatic Elastase Elisa, Pancreatic Elastase Sk15 Elisa e Idk® Pancreatic Elastase Elisa: Argoslab Distribuidora De Produtos Para Laboratórios Ltda Schebo Elastase Pancreática 1: Vyttra Diagnósticos Importação E Exportação Ltda Família Liaison® Elastase 1: Diasorin Ltda
Fabricante (País)	Combo Elastase Pancreática Turbilatex: Certest Biotec S.L. (Espanha) Pancreatic Elastase Elisa e Pancreatic Elastase Sk15 Elisa: Bioserv Diagnostics Gmbh (Alemanha) Schebo Elastase Pancreática 1: Schebo Biotech Ag (Alemanha) Família Liaison® Elastase 1: Diasorin Inc. (Estados Unidos da América) Idk® Pancreatic Elastase Elisa: Immundiagnostik Ag (Alemanha)
Descrição do método	Combo Elastase Pancreática Turbilatex: Turbidimetria, anticorpo monoclonal (utiliza plataforma própria) Pancreatic Elastase Elisa: ELISA com anticorpos policlonais Pancreatic Elastase Sk15 Elisa: ELISA policlonal específico para pacientes com FC, com um padrão adicional, que permite a quantificação abaixo de 50 µg de elastase/g de fezes Schebo Elastase Pancreática 1: ELISA com dois anticorpos monoclonais Família Liaison® Elastase 1: quimioluminescência (utiliza plataforma própria) Idk® Pancreatic Elastase Elisa: ELISA com anticorpos monoclonais

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), lista atualizada em 23/11/2020. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/produtosparasaude/lista-de-dispositivos-medicos-regularizados>.

Descrições dos métodos foram obtidos diretamente dos endereços eletrônicos e manuais dos fabricantes disponíveis online: https://www.certest.es/wp-content/uploads/2020/04/Turbi_ELASTASE_JU_TL-022EL100ED-200ED-400ED-800ED-en-es-v.0220.pdf, <http://www.bioserv-diagnostics.com/index.php?id=25>, <http://www.bioserv-diagnostics.com/index.php?id=51>, <https://www.schebo.com/indications/gastroenterology/schebo-pancreatic-elastase-1-stool-test/>, https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati_prodotti/ese_flyer_elastase_m0870004354_low.pdf, http://www.immudiagnostik.com/fileadmin/pdf/Pankreatische_Elastase_K6915.pdf

5.1 Preço da tecnologia

O teste de quantificação da EL-1 não possui preço registrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), assim como foi feita uma busca à procura de uma codificação na base conjunta do Catálogo de Materiais e Serviços (CATMAT e CATSER) do Comprasnet do Ministério da Economia ⁽²³⁾, tendo sido identificado apenas um código com o termo elastase. Foram feitas buscas nas bases do SIASG usando o código encontrado e variações dos termos 'elastase pancreática fecal ou EL-1' sem sucesso.

Desta forma, foram acessados pregões eletrônicos para contratação de empresa especializada em exames anátomo-patológicos. Assim foi acessado o pregão eletrônico Nº 00045/2020, UASG Nº 155902 do Complexo Hospitalar Universitário da UFPR, homologado em 09 de novembro de 2020, referente à Contratação de empresa para a prestação de serviços de laboratório clínico externo, para a realização de exames que não são executados pela Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do CHC, disponível em <https://preguinho.ifrn.edu.br/?uasg=155902&pregao=452020>. O custo por exame foi dividido do valor total do item de contrato pela quantidade de exames realizados, no entanto não há descrição detalhada de qual metodologia de deste foi realizada (Quadro 2).

Quadro 2. Valor unitário da tecnologia

Exame	Custo unitário
Elastase Fecal	R\$ 124,77

6. EVIDÊNCIAS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA

6.1 Acurácia dos testes

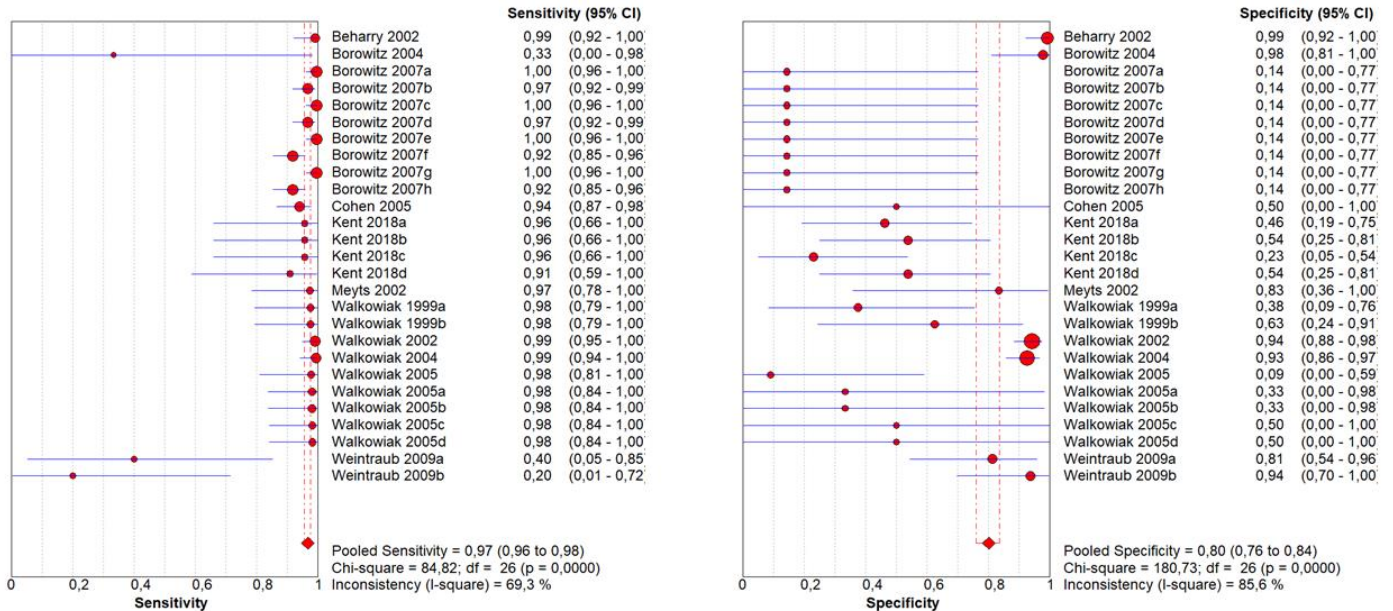
Neste item serão apresentados os resultados dos desfechos primários definidos a priori, a saber: sensibilidade e especificidade e a síntese quantitativa dos dados. Resultados de desfechos secundários podem ser encontrados detalhadamente no ANEXO 1 – Parecer Técnico-Científico.

A análise de sensibilidade foi composta por 10 estudos (14-15,17-24), os quais totalizaram 2.177 participantes e avaliaram o teste de EL-1 comparado ao teste de gordura fecal. A sensibilidade geral foi de 0,97 (IC 95%: 0,96 – 0,98), assim como apresentou uma alta heterogeneidade entre os estudos $X^2=84,82$ e $I^2=69,3\%$ (Figura 1).

A análise de especificidade foi composta por 11 estudos (14-24), os quais totalizaram 2.177 participantes e avaliaram o teste de EL-1 comparado ao teste de gordura fecal. A especificidade geral foi de 0,80 (IC 95%: 0,76 – 0,84), assim como apresentou uma alta heterogeneidade entre os estudos $X^2=180,73$ e $I^2=85,6\%$ (Figura 1).

A análise geral dos dados demonstra alta sensibilidade e especificidade do teste de EL-1 comparado ao teste de gordura fecal. Os estudos Borowitz e cols 2004⁽²⁴⁾ e Weintraub e cols 2009⁽²⁵⁾ apresentaram sensibilidade reduzida, as possíveis explicações podem estar relacionadas à presença majoritária de pacientes com critérios para SP e pela existência de FN. Os estudos que utilizaram um grupo de controles saudáveis^(16, 26, 27) apresentaram as melhores especificidades, e são também os estudos com as maiores populações. Alguns estudos analisados tiveram a sua população composta apenas por pacientes de FC com SP⁽²⁵⁾ ou IPE de leve a moderada^(28, 29), o que acabou por influenciar as medidas de sensibilidade e especificidade descritas. Adicionalmente, um estudo acompanhou pacientes com variantes genéticas propensas a desenvolver IPE do momento diagnóstico (3-4 meses de idade) até o desenvolvimento da IPE (12 meses). Este é um estudo que sugere que a alteração na quantidade de EL-1 precede a esteatorreia, e a baixa especificidade detectada pode ser em decorrência deste fator. Este estudo não teve grupo controle⁽²¹⁾.

Figura 1. Medidas sumárias da sensibilidade e especificidade por estudo. O tamanho dos círculos vermelhos representa o tamanho da população do estudo. O valor da medida agrupada está descrito na parte inferior, juntamente com os valores de Qui-quadrado e I^2 .



Devido à alta heterogeneidade entre os estudos foi necessário a avaliação dos subgrupos, qual foi realizada utilizando a abordagem de SROC. A acurácia dos estudos em geral foi alta, com uma área abaixo da curva (AUC) de 0,915 (Figura 2); entretanto houve variação conforme os subgrupos analisados. A AUC dos testes que utilizaram anticorpo de detecção monoclonal foi maior do que a dos testes que utilizaram anticorpo de detecção policlonal (0,93 vs. 0,87; Figura 3), conforme relatos da literatura. Quanto ao ponto de corte utilizado, 200 μ g EL-1/g de fezes parece ser um ponto de corte mais efetivo que o ponto de corte 100 μ g EL-1/g de fezes (AUC 0,92 vs. 0,89; Figura 4).

Figura 2. Modelo assimétrico de Curva ROC sumária dos estudos. No eixo X está plotada a 1-especificidade e no Y a sensibilidade, onde cada círculo vermelho representa uma entrada dos diferentes estudos e seu tamanho está relacionado ao peso e tamanho amostral.

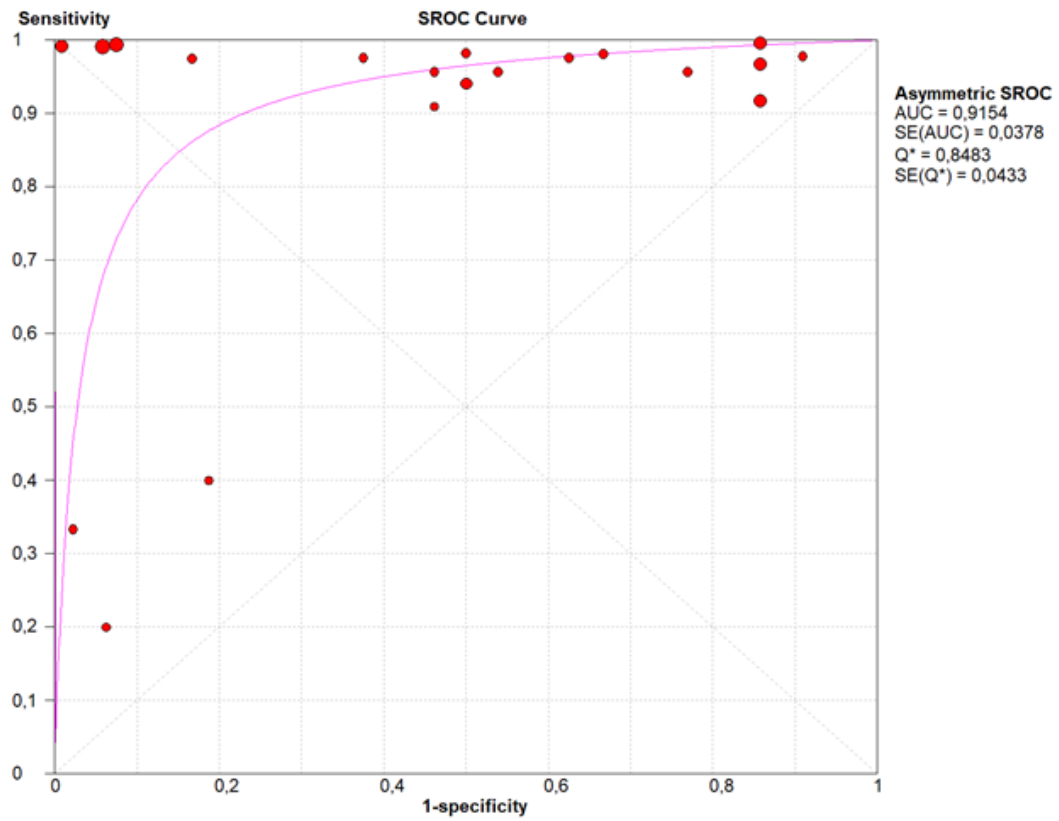


Figura 3. Modelo assimétrico de Curva SROC por subgrupo de anticorpo de detecção utilizado nos testes de quantificação da EL-1. a. Estudos que utilizaram teste com anticorpo monoclonal; b. Estudos que utilizaram teste com anticorpo policlonal.

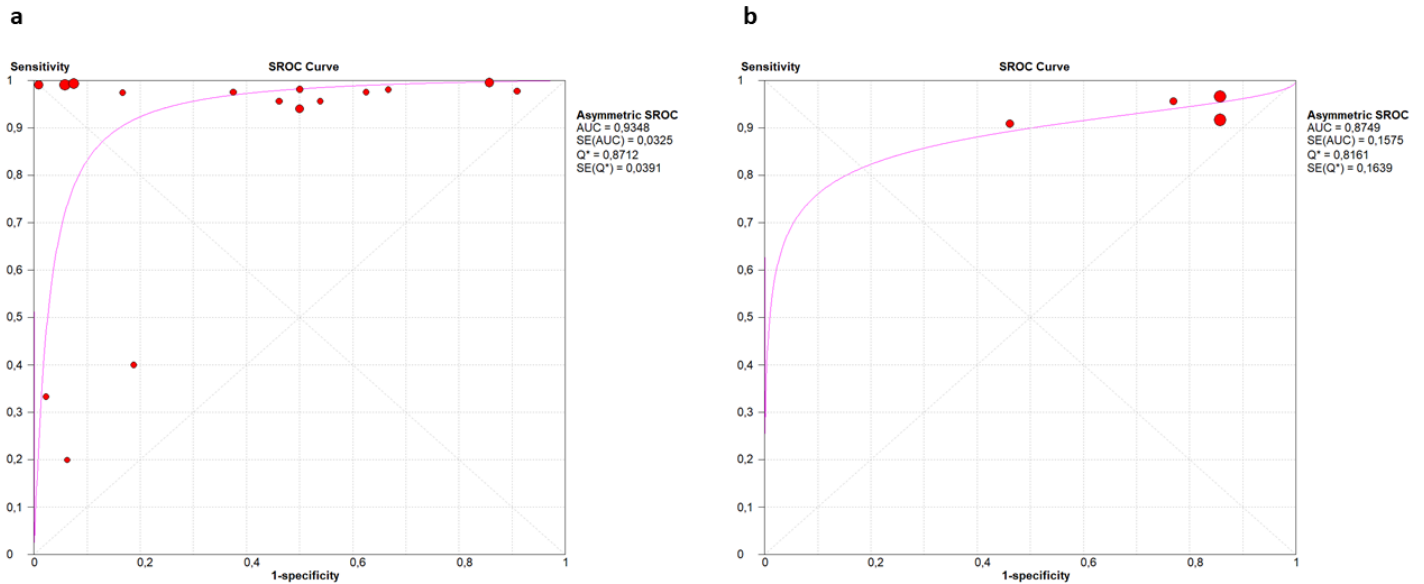
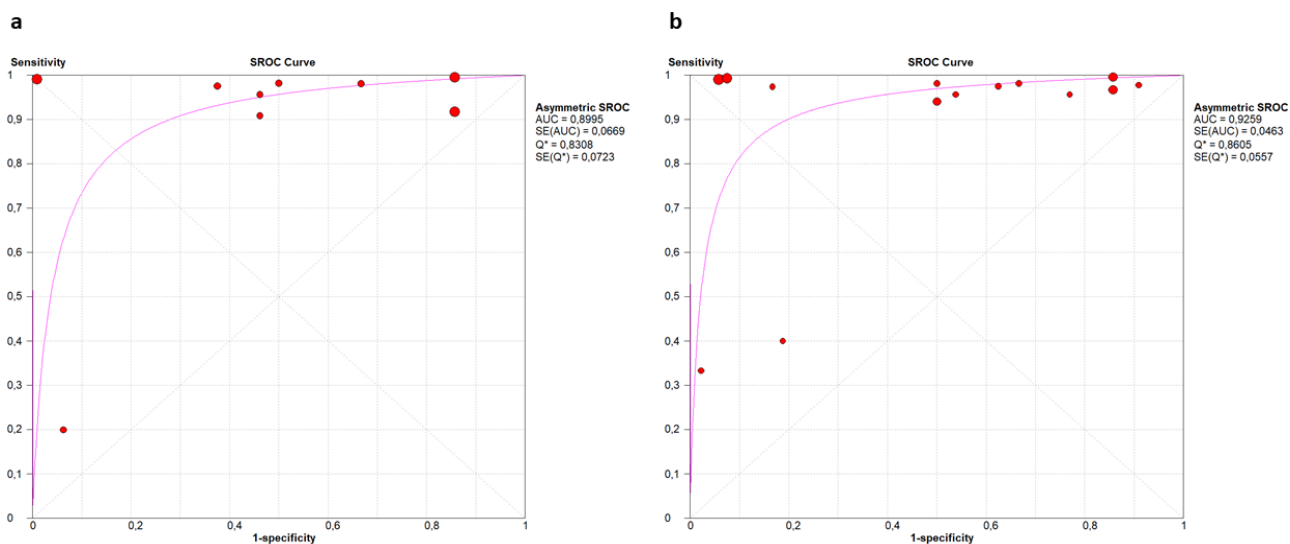


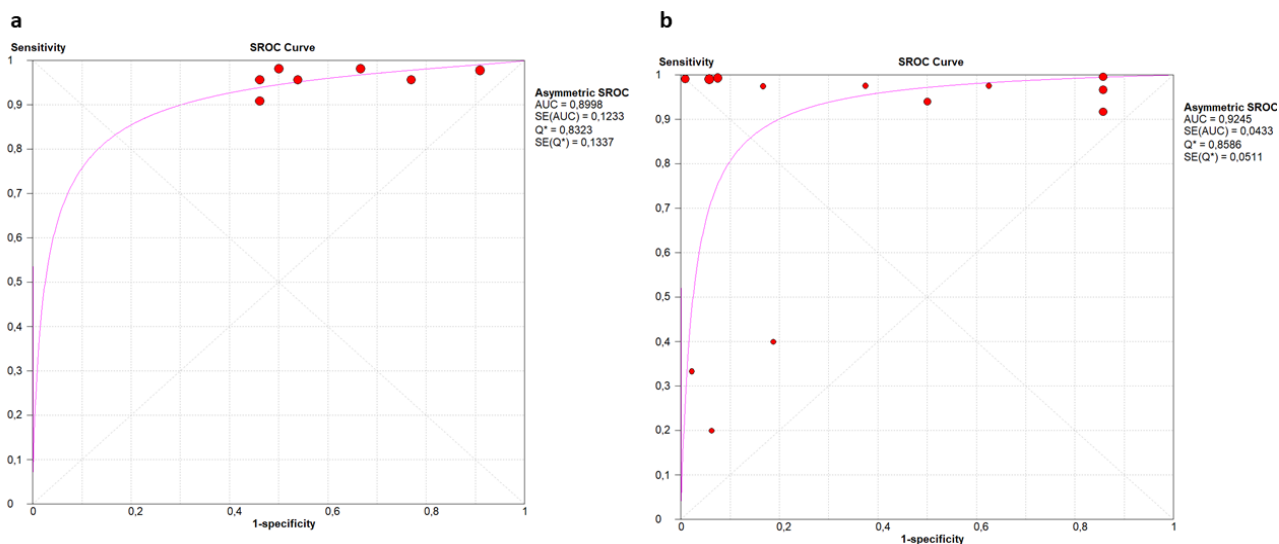
Figura 4. Modelo assimétrico de curva SROC por subgrupo conforme ponto de corte de EL-1 na definição de IPE. a. Estudos que definiram IPE para quantificações $\leq 100\mu\text{g}$ EL-1/g de fezes; b. Estudos que definiram IPE para quantificações $< 200\mu\text{g}$ EL-1/g de fezes.



A acurácia dos testes também parece sofrer influência da idade dos participantes, em que idade >12 meses parece ser superior a <12 meses (AUC 0,92 vs. 0,89; Figura 7), mas provavelmente este fato se deve à diferença temporal entre a alteração da quantidade de EL-1 e o aparecimento de esteatorreia nos pacientes. Nos estudos

considerados, a maior parte dos pacientes possui genótipo compatível com IPE. É relatado na literatura que após as duas semanas de idade, os níveis de EL-1 fecal atingem os valores encontrados nos adultos.

Figura 5. Modelo assimétrico de Curva SROC por subgrupo de idade da população dos estudos. a. Estudos com população <12 meses de idade; b. Estudos com população >12 meses de idade.



6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

O teste de EL-1 é um teste não invasivo, que não exige dieta com alta ingestão de gordura, interrupção da terapia com reposição enzimática, nem múltiplas coletas de fezes. A medição da EL-1 possui outras vantagens técnicas, como termoestabilidade e maior especificidade que o teste de gordura fecal, pois a EL-1 é uma enzima que reflete a atividade pancreática e correlaciona-se com outros parâmetros de atividade exócrina pancreática, tais como volume duodenal, bicarbonato, amilase, lipase e secreção de tripsina de forma mais forte que a excreção de gordura fecal ⁽³⁰⁾.

Para os pacientes que ainda não apresentaram esteatorreia, mas que provavelmente terão IPE (inferido pelo genótipo associado fortemente à condição em questão), o tratamento precoce pode evitar um estado nutricional deficitário na infância. Nestes pacientes, a alteração da EL-1 parece preceder o aparecimento de esteatorreia ^(21, 31).

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Como todo teste diagnóstico, há a probabilidade de ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos. Quando se consideram os efeitos para o paciente, tem-se dois cenários: o paciente que necessitaria ser tratado e não é,

em decorrência dos resultados falso-negativos, os quais não são prováveis no teste de EL-1; e os pacientes que não precisam de tratamento, mas são tratados em decorrência dos resultados falso-positivos. Os resultados falso-negativos encontrados neste relatório são discutíveis pela população utilizada nos estudos e a alta probabilidade de que os biomarcadores EL-1 e excreção de gordura fecal estejam alterados em momentos biologicamente distintos, com a EL-1 apresentando alterações antes de haver excreção de gordura nas fezes.

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança 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 interesse.

A avaliação da qualidade do desfecho foi realizada considerando-se como risco de viés as avaliações obtidas com a aplicação das ferramentas QUADAS 2. De maneira geral, o teste I^2 apontou heterogeneidade moderada a alta, e todos os itens avaliados foram penalizados por este motivo no item inconsistência. Os amplos intervalos de confiança, sobretudo na especificidade, também ocasionaram a penalização da especificidade e novamente da acurácia dos testes, uma vez que a acurácia é uma medida sumária da eficiência dos testes, que leva em consideração a sensibilidade e a especificidade deles (Quadro 3). A figura 7 demonstra o resultado clínico da aplicação do exame diagnóstico EL-1 considerando diferentes prevalências (50 e 70%), independentemente do local de realização deste, desta forma é possível verificar a quantidade de VP, FP, VN e FN.

Quadro 3 - Qualidade das evidências (GRADE).

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem reduzir a evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados		Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 50%	Probabilidade pré-teste de 70%	
Verdadeiros-positivos	11 estudos 1.466 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	485 (480 para 490)	679 (672 para 686)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos								15 (10 para 20)	21 (14 para 28)	
Verdadeiros-negativos	11 estudos 1.466 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	400 (380 para 420)	240 (228 para 252)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos								100 (80 para 120)	60 (48 para 72)	

Explicações

a. Heterogeneidade dos estudos quanto à especificidade: $I^2 \geq 70\%$

b. Amplitude do IC

c. 6/11 apresentaram alto risco de viés ou aplicabilidade pela avaliação da ferramenta Quadas2

Prevalências	50%	70%	

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

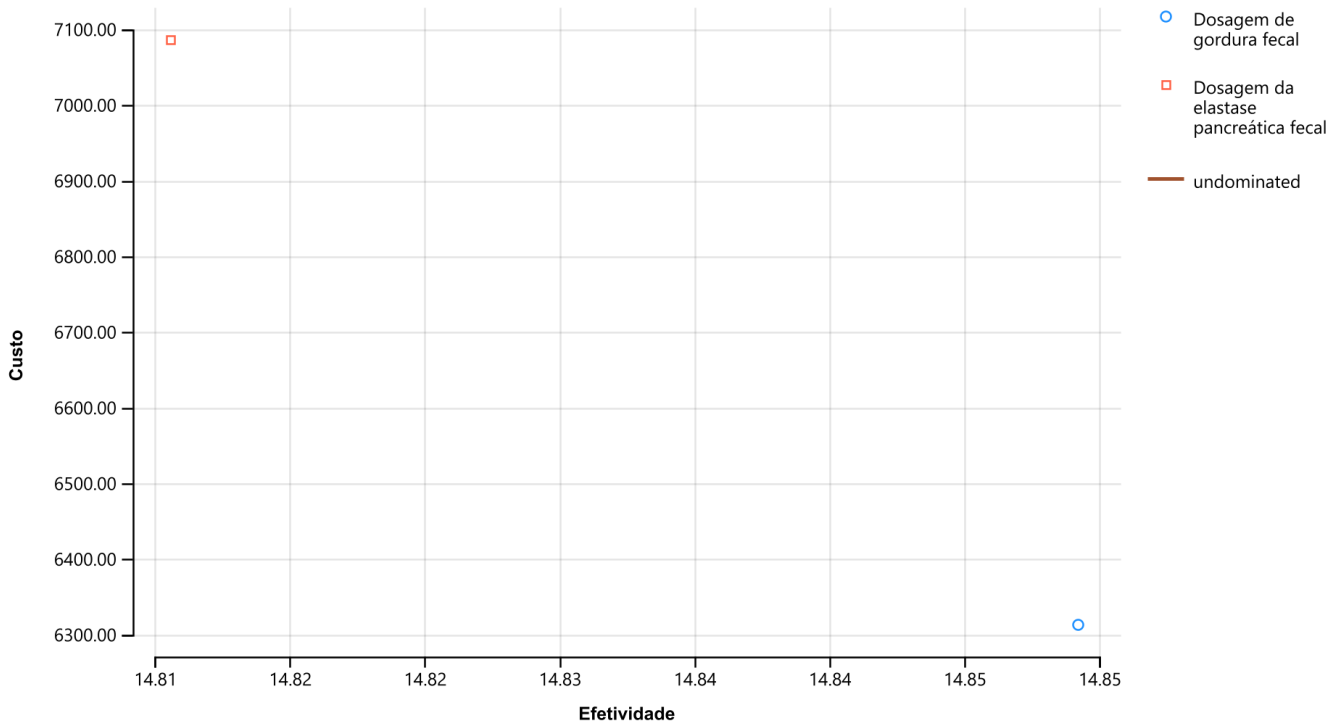
O teste de EL-1 apresenta a vantagem de ser um marcador específico para a função pancreática, acurado em termos de comparação com o teste hoje utilizado, e que também representa um menor desgaste para o paciente, que ao realizar o teste disponível, de gordura fecal, deve ser submetido à dieta específica rica em gordura, e realizar coletas de fezes ao longo de três dias (72h). Quantificações de EL-1 que resultam entre 100 e 200 $\mu\text{g/g}$ são problemáticas, e representam potencial risco de resultados falsos. Entretanto, há de se levar em consideração que o teste de quantificação de gordura fecal apresenta uma acurácia similar, e, portanto, as desvantagens em termos de resultados falso-negativos e falso-positivos podem ser consideradas irrelevantes na comparação entre estas duas tecnologias. Em termos fisiológicos, teoricamente a alteração da EL-1 ocorreria previamente à exacerbação da excreção de gordura fecal aumentada. Levando em conta a população de interesse, a qual é propensa a desenvolver IPE, a detecção de resultados precocemente evitaria estados nutricionais deficitários decorrentes da má-absorção. Ainda, o paciente em tratamento pode ser reavaliado sem que haja necessidade de parar com o tratamento de reposição enzimática no caso de utilização do teste de EL-1, o que não ocorre quando a avaliação é de quantificação na gordura fecal, uma vez que a enzima altera a quantidade de gordura detectada nas fezes.

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

A análise demonstrou que a realização do exame diagnóstico de gordura fecal apresentou o menor custo (R\$ 6.313,45) e maior efetividade (14,85 *Quality-adjusted life year* [QALY]). O exame de EL-1 apresentou maior custo e menor efetividade (Figura 6).

Figura 6. Análise de custo-efetividade.



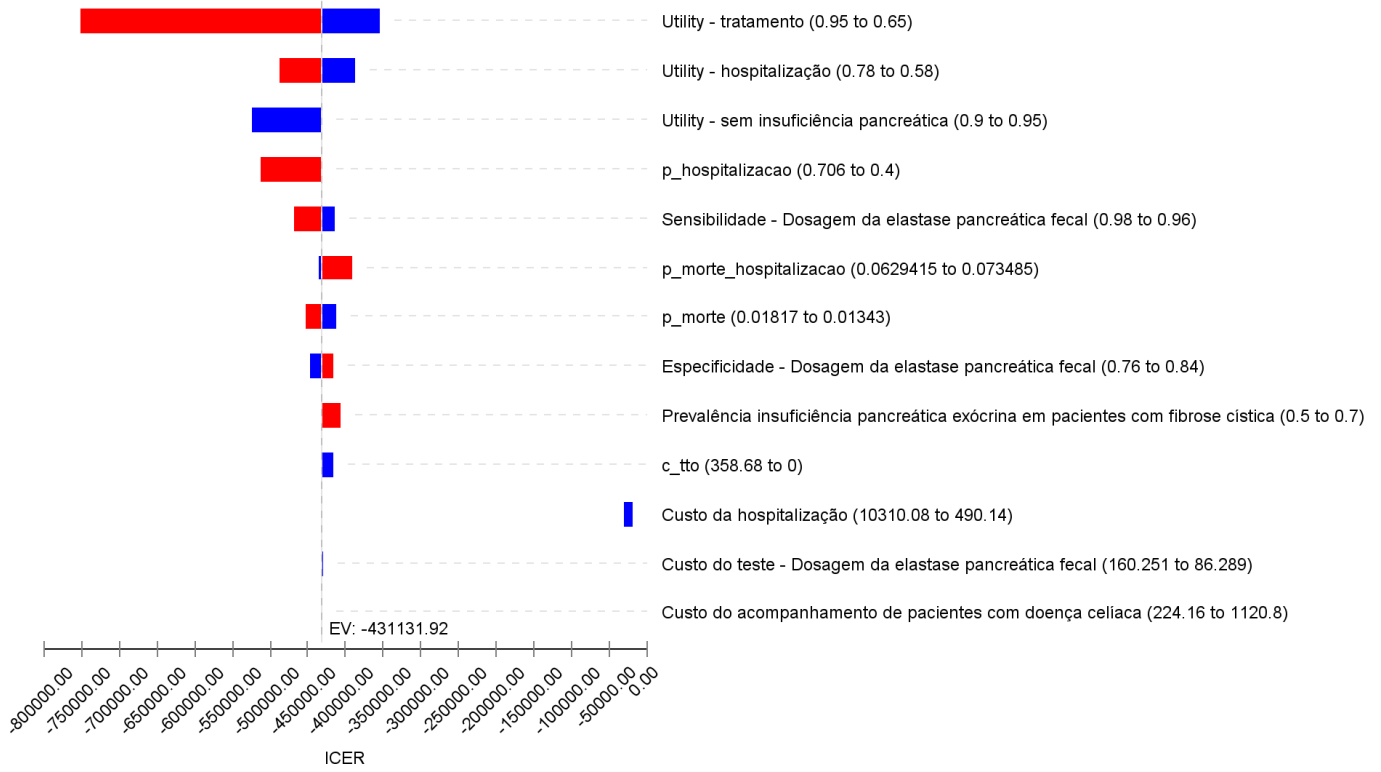
A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao diagnóstico de gordura fecal o EL-1 apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) negativa devido a maior custo e menor efetividade. O Quadro 4 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os exames diagnósticos avaliados.

Quadro 4. Análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Dosagem de gordura fecal	6.313,45		14,85			425,17	Não dominado
Dosagem da EL-1	7.085,41	771,96	14,82	-0,03	-22.963,77	478,24	Dominado

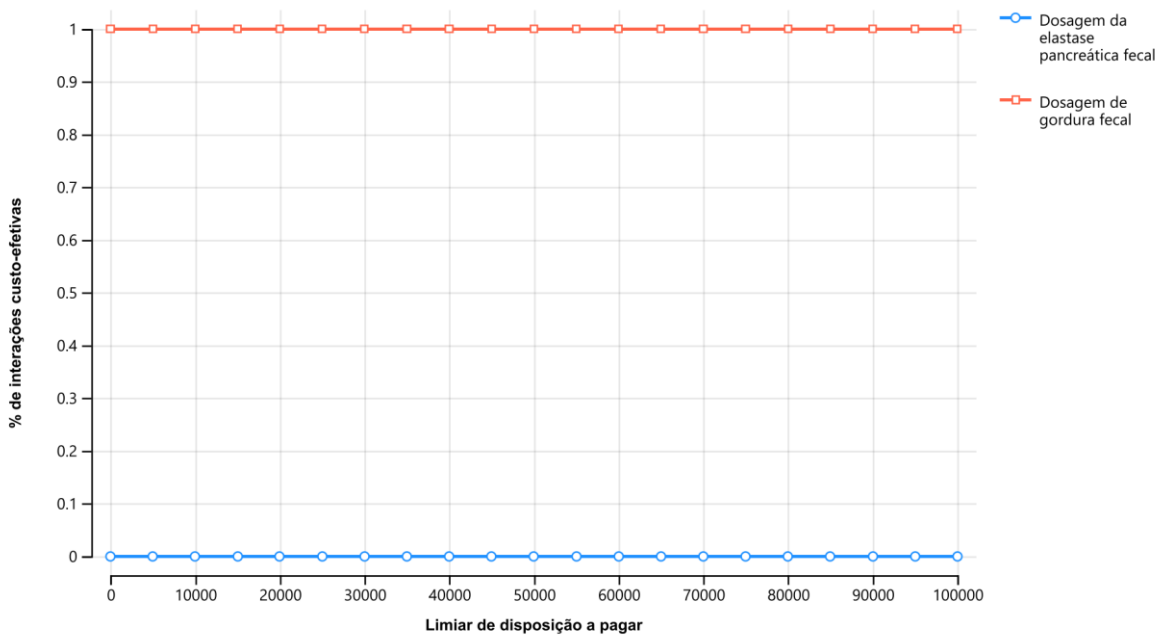
O diagrama de tornado para RCEI demonstrou que os valores de *utility* e probabilidade de hospitalização foram as variáveis que mais impactaram no modelo (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** **7Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Figura 7. Diagrama de tornado para RCEI.



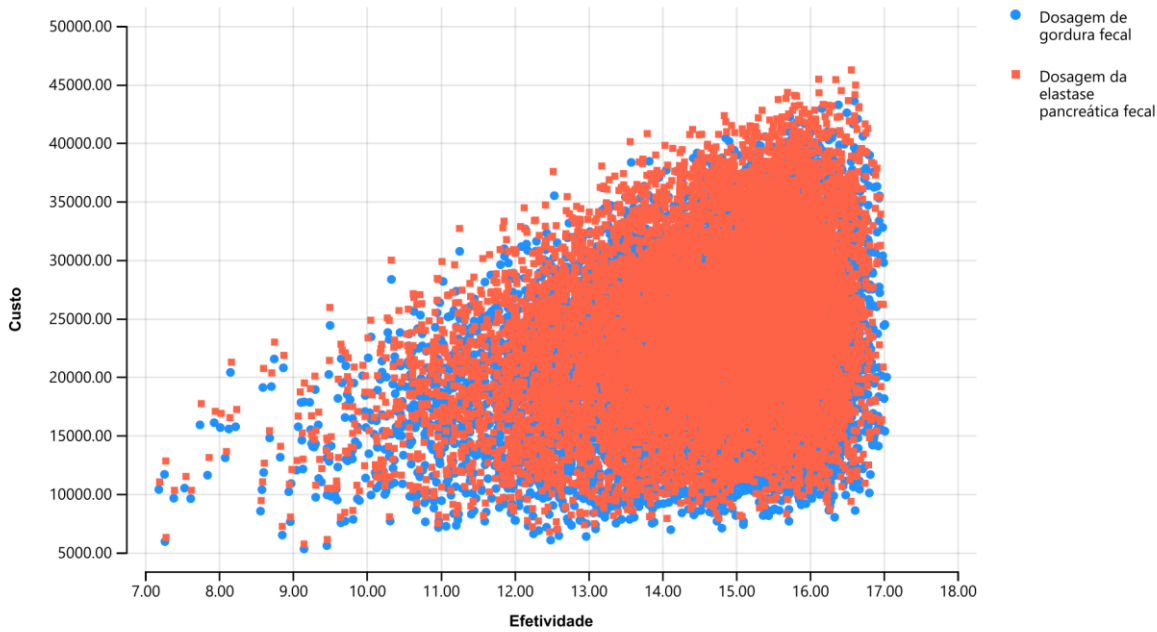
A simulação do Método Monte Carlo (MMC) demonstrou que após 10.000 interações das variáveis o diagnóstico realizado pela dosagem de gordura fecal foi a melhor terapia de escolha (Figura 8).

Figura 8. Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar



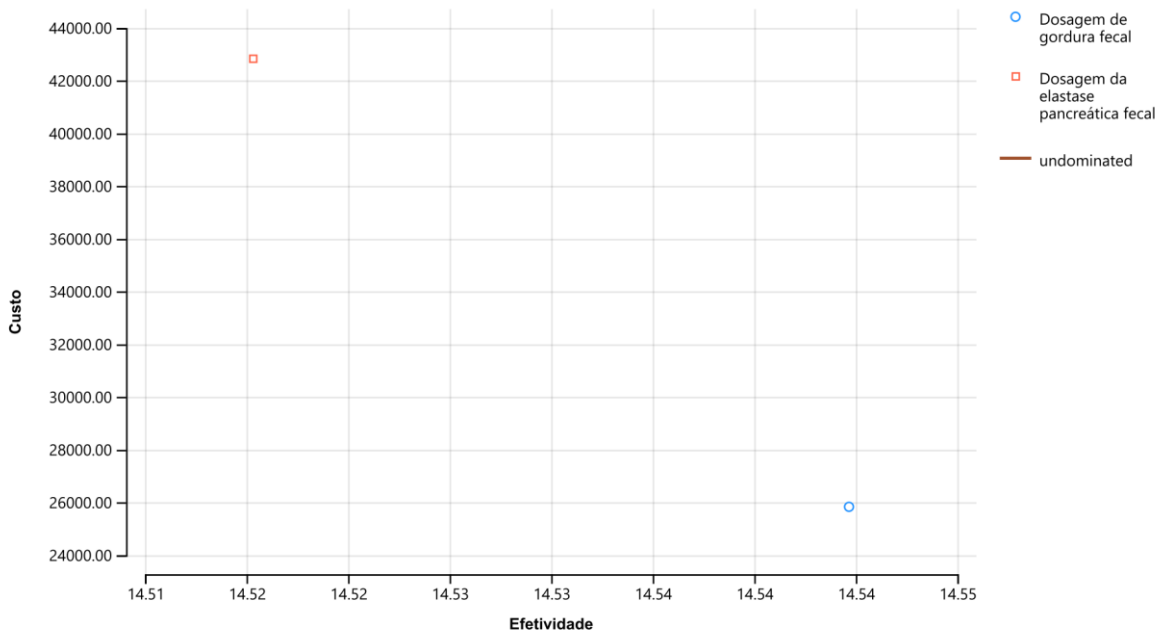
As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na **FIGURA 8**, a qual apresenta cada uma das 10.000 simulações realizadas no MMC.

Figura 9. *Scatter plot* de custo-efetividade.



A análise de sensibilidade determinística (DSA) demonstrou a realização do exame diagnóstico de gordura fecal apresentou o menor custo (R\$ 25.826,17) e maior efetividade (14,54 QALY). Os demais exames diagnósticos apresentaram maior custo e menor efetividade (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Figura 10. Análise de custo-efetividade – QALY



A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao diagnóstico de gordura fecal os demais exames diagnósticos apresentaram razão de custo-efetividade incremental (RCEI) negativa devido a maior custo e menor efetividade. O Quadro 5 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os exames diagnósticos avaliados.

Quadro 5. Análise de custo-efetividade pós PSA.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Dosagem de gordura fecal	25.826,17		14,54			1.775,64	Não dominado
Dosagem da EL-1	42.822,98	16.996,82	14,52	-0,03	-579.330,72	2.950,19	Dominado

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação da dosagem de EL-1 para o diagnóstico de insuficiência pancreática em pacientes com fibrose cística pelo SUS no período de 5 anos (2022 a 2026). A análise para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do exame diagnóstico dosagem da EL-1 no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - haveria custo adicional de R\$ 46.412 e na difusão otimista, de R\$

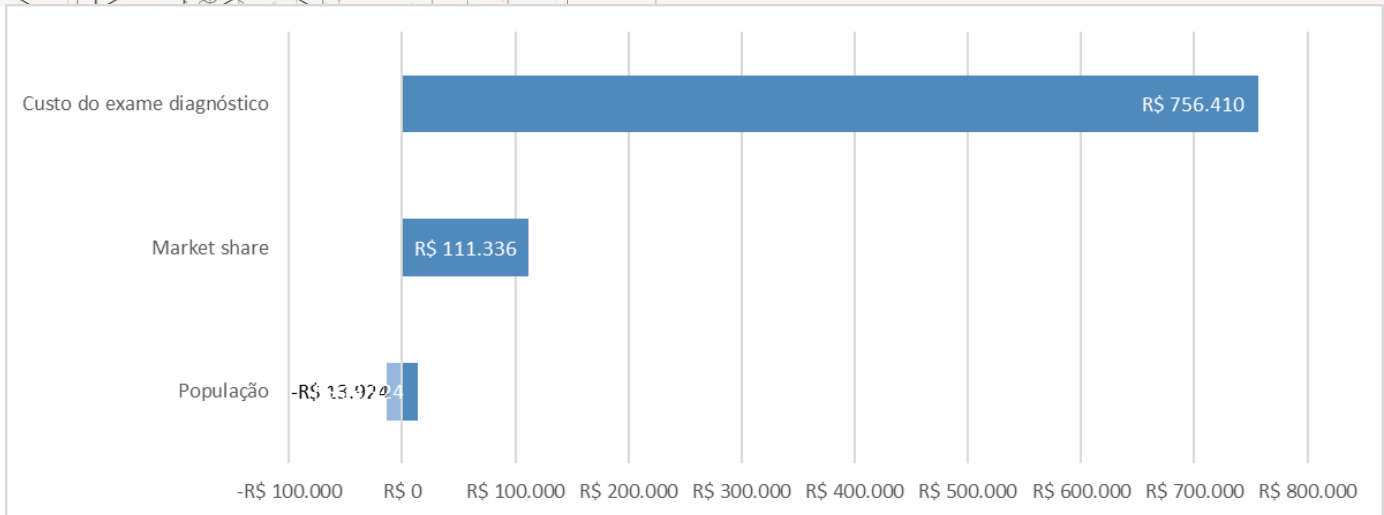
324.693. Nas difusões da alternativa 1, 2 e 3, verificou-se impacto incremental de R\$ 92.812, R\$ 157.748 e R\$ 255.152, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 6).

Quadro 6. Impacto orçamentário.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	3.485	7.557	11.042	14.523	18.003	54.609
Impacto orçamentário (R\$)	2.314	5.801	9.285	12.765	16.246	46.412
Difusão otimista						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	47.459	71.312	71.373	71.373	71.373	332.891
Impacto orçamentário (R\$)	46.289	69.556	69.616	69.616	69.616	324.693
Cenário alternativo 1						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	5.799	13.355	20.324	27.285	34.246	101.009
Impacto orçamentário (R\$)	4.629	11.599	18.567	25.528	32.489	92.812
Cenário alternativo 2						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	15.057	27.265	34.246	41.208	48.169	165.945
Impacto orçamentário (R\$)	13.887	25.510	32.489	39.451	46.412	157.748
Cenário alternativo 3						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	28.944	48.131	55.130	62.092	69.053	263.350
Impacto orçamentário (R\$)	27.773	46.376	53.373	60.334	67.296	255.152

A DSA demonstrou que o impacto é mais impactado pelo custo do exame diagnóstico e dinâmica de *market share*, os quais podem elevar em R\$ 756.410 e R\$ 111.336 o custo adicional (Figura 11).

Figura 11. Análise de sensibilidade.



8. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais: CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; IQWiG – *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SBU – *Swedish Council on Health Technology Assessment*; SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; SMC – *Scottish Medicine Consortium*; HAS – *International e Haute Autorité de Santé*; INFARMED – *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*.

CADTH não possui avaliação da tecnologia.

IQWiG não possui avaliação da tecnologia.

NICE recomenda que os pacientes com FC sejam testados utilizando um teste não invasivo como a estimativa da EL-1 fecal. Se o teste for normal, repeti-lo caso sinais ou sintomas sugiram que haja má-absorção (NG78) ⁽¹²⁾.

PBAC não possui avaliação da tecnologia.

SBU não possui avaliação da tecnologia.

SIGN não possui avaliação da tecnologia.

SMC não possui avaliação da tecnologia.

HAS não possui avaliação da tecnologia.

INFARMED não possui avaliação da tecnologia.

9. ACEITABILIDADE

Espera-se que haja ampla aceitabilidade da técnica entre médicos e pacientes e laboratórios, pelas razões explicitadas a seguir:

- O teste é específico para a função pancreática exócrina;
- As alterações no teste de elastase são anteriores à presença de esteatorreia;
- A recomendação da diretriz brasileira apoia o uso do EL-1;
- Recomendações internacionais sugerem a utilização do EL-1 como uma boa prática clínica;
- Para os pacientes, é um teste mais prático, que não exige dieta ou múltiplas coletas, além de ser um teste mais rápido;
- Não exige a parada do tratamento com a enzima;
- Diminuição da manipulação do material fecal pelo paciente e pelo pessoal de laboratório;
- Praticidade do teste do tipo ELISA e baixa necessidade de equipamento específico;
- O EL-1 tem um custo superior ao da gordura fecal;

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Embora nenhum dos testes para EL-1 sejam fabricados no país, seis testes possuem registro sanitário ativo no Brasil, e estão comercialmente disponíveis. Os testes baseados em quimioluminescência e turbidimetria necessitam de equipamentos próprios do fabricante para serem utilizados. Os testes do tipo ELISA necessitam de equipamento para espectrofotometria que emita o comprimento de onda próprio para a leitura, determinado pelo manual do fabricante.

O espectrofotômetro é um equipamento comum, utilizado na rotina laboratorial para diversas técnicas, possuindo ampla distribuição geográfica em todo território nacional e para a realização do diagnóstico de diferentes condições de saúde no contexto do SUS. Este tipo de teste poderia ser realizado nos centros de referência sem maiores empecilhos técnicos, já que os centros contam com boa estrutura laboratorial e pessoal treinado.

11. 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 do “Teste de Elastase Pancreática Fecal” para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística.

Tipos de Geração De Tecnologias

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 ⁽³²⁾, bem como em sites comerciais e dois novos dispositivos foram encontrados. Na tabela abaixo são apresentados os dados das novas tecnologias.

Tabela 1. Dispositivo de quantificação de elastase-1 em fezes com registros vigentes.

Fabricante	Empresa Detentora	Modelos	Registro ANVISA	Status
Certest	Argoslab Distribuidora de Produtos para Laboratórios Ltda	Turbilatex® Combo – 100 testes e 200 testes	80464810765	Vigente
Bühlmann Laboratories Ag	VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos Ltda	Família Bühlmann fPELA® turbo	80102512622	Vigente

1-) O dispositivo Turbilatex Combo, fabricado pela empresa Certest, comercializado nacionalmente pela empresa Argolsab e sob registro ANVISA nº 8464810765, trata-se da mesma tecnologia (100 e 200 testes), abordado no Relatório de Recomendação, sob registro ANVISA nº 10355870393, comercializada nacionalmente pela empresa Biomédica Equipamentos e Suprimentos Hospitalares ⁽³²⁾.

2-) A tecnologia Bühlmann fPELA® turbo é um teste de diagnóstico *in vitro*, que consiste em imunoensaio turbidimétrico melhorado por partículas (PETIA), que permite a quantificação automática da Elastase pancreática em fezes, por meio analisadores químicos clínicos ⁽³²⁾.

De modo a contemplar as tecnologias que estão sendo disponibilizadas e comercializadas em cenário internacional, foi realizada pesquisa no site do FDA, contudo não foi possível encontrar modelos de dispositivos de Elastase pancreática fecal com aprovação concedida, uma vez que eles estariam enquadrados na Classe I de produtos, não sendo sujeitos a notificações e aprovações pré-mercado para comercialização ⁽³³⁾.

CORTELLIS, ESPACENET E PATENTSCOPE

De modo a complementar as pesquisas realizadas acerca da tecnologia, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados de ensaios clínicos e patentes *Cortellis* ⁽³⁴⁾, *Espacenet* ⁽³⁵⁾ e *Patentscope* ⁽³⁶⁾. Para isto, foram utilizados os descritores “Fecal Pancreatic Elastase”, “Fecal Pancreas Elastase AND Cystic Fibrosis”, “Stool Elastase”, “Stool Elastase AND Cystic Fibrosis” e “Test Elastase -1”.

Em pesquisa realizada no *Cortellis* ⁽³⁴⁾ e utilizando os descritores supracitados foram encontrados alguns pedidos patentários. A partir dos resultados encontrados no banco de dados do *Cortellis* ⁽³⁴⁾, foram realizadas novas pesquisas nos sites e bancos de dados de busca de patentes (*Espacenet* ⁽³⁵⁾ e *Patentscope* ⁽³⁶⁾). Na Tabela 03 são evidenciados os depósitos patentários consideradas neste documento.

Tabela 2. Patentes dispositivos para teste de elastase pancreática.

Número de Publicação	Correspondente Internacional			Pedido nacional	
	Patente	Requerente	Data de Publicação	Observações	
WO2018206772	Method and Test Instruments for Quantitatively Determining Biomarkers in Faecal Samples	Immundiagnostik Ag; Groen, Hans-Juergen; Armbruster, Franz-Pau	15/11/2018	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação	
CN110618277	Kit for determining fecal elastase-1 through látex enhanced	Shenzhen Hongmed Infagen Tech Co Ltd	27/12/2019		

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste relatório, deve-se considerar que o teste de gordura fecal, atualmente oferecido pelo SUS, não é o melhor método para a avaliação da função pancreática exócrina, e sim da esteatorreia. Embora em pacientes com FC a principal causa da esteatorreia seja a IPE, nem todo paciente com IPE apresentará esteatorreia. Neste contexto, o teste de EL-1 é uma alternativa, uma vez que alterações na dosagem de EL-1 parecem anteceder a esteatorreia (13). O teste de dosagem da gordura fecal, entretanto, continuará sendo útil para avaliar a efetividade do tratamento com enzima pancreática, uma vez que o teste de EL-1 não mede má absorção de gordura.

A análise de custo-efetividade demonstrou que a realização do exame diagnóstico de gordura fecal apresentou o menor custo (R\$ 6.313,45) e maior efetividade (14,85 QALY). Os demais exames diagnósticos apresentaram maior custo e menor efetividade. A análise de sensibilidade determinística, por meio do diagrama de tornado para RCEI, demonstrou que os valores de *utility* e probabilidade de hospitalização foram as variáveis que mais impactaram no modelo. A análise de sensibilidade probabilística sustentou os dados apresentados pela análise principal.

A AIO, considerando o período de 2022 a 2026, que após a inclusão do exame diagnóstico dosagem da EL-1 no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - foi verificado custo adicional de R\$ 46.412 e na difusão otimista foi de R\$ 324.693. Nas difusões da alternativa 1, 2 e 3, verificou-se impacto incremental de R\$ 92.812, R\$ 157.748 e R\$ 255.152, respectivamente, no período de cinco anos. Ressalta-se que esta comparação se refere apenas aos dispêndios com a testagem em si.

Todavia, é importante destacar que os estudos analisados possuíam limitações importantes quanto às características da população analisada e os pontos de corte do teste de gordura fecal excretada para definição de IPE, bem como a ausência da aplicação de ambos os testes em toda a população analisada. Também não há como definir, em alguns estudos, se a aplicação de ambos os testes foi realizada na mesma amostra. Minoritariamente, em alguns estudos houve o fator de confusão adicional de que alguns participantes não pararam de tomar enzima pancreática exógena previamente ao teste de gordura fecal. Todas essas características podem influenciar na acurácia diagnóstica calculada para este relatório, e devem ser levadas em consideração no momento da avaliação das conclusões.

As evidências reunidas neste relatório apontam para uma boa acurácia do teste de ELISA para quantificação de EL-1, utilizada no diagnóstico de IPE em pacientes com FC quando o comparador é o teste de gordura fecal. O teste que utiliza anticorpos monoclonais é mais acurado que os testes que utilizam anticorpos policlonais, e, portanto, é esta a

especificação técnica recomendada. A recomendação dos fabricantes para o ponto de corte de 200 μ g EL-1/g de fezes para a definição de normalidade ou IPE se confirmou como mais efetiva que o ponto de corte de 100 μ g EL-1/g de fezes. Entretanto, a maior parte dos estudos analisou os resultados por ambos os pontos de corte, sugerindo que resultados entre 100 e 200 devem ser cuidadosamente interpretados, com base na clínica e genótipo do paciente. Existe literatura (16) e guias internacionais (15) que indicam utilizar o ponto de corte de 100 μ g EL-1/g de fezes. Nos dois estudos em que pacientes com menos de um ano de idade foram analisados (12,13), a maior parte destes pacientes tinha genótipo condizente com o desenvolvimento de IP (F508del, em homo ou heterozigose). Como as alterações na EL-1 provavelmente precedem a esteatorreia, o número de falsos positivos quando se compara o teste de EL-1 com o teste de gordura fecal pode apenas estar refletindo a diferença temporal nas alterações biológicas. Deste ponto de vista, o teste de EL-1 propicia o tratamento enzimático precoce, evitando problemas de má-absorção em uma fase importante do desenvolvimento infantil. Uma vez que o teste de EL-1 pode ser realizado sem a interrupção do tratamento com a enzima, a quantificação pode ser repetida posteriormente para a confirmação dos resultados ou avaliação do comprometimento da função pancreática exócrina. Alternativamente, em um cenário não-ideal, o teste da EL-1 fecal pode ser implementado somente nos pacientes com dúvida diagnóstica clínica e ausência de esteatorreia (testada pelo teste de gordura fecal), uma vez que o teste de EL-1 fecal é uma alternativa eficiente para melhorar o diagnóstico. Como alternativa à implementação total, o teste de gordura fecal pode ser utilizado para reduzir os custos na triagem, diminuindo os custos para o sistema de saúde e melhorando a assistência aos pacientes, se comparado ao cenário atual.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, realizada no dia 02 de agosto de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística.

REFERÊNCIAS

1. Ong T, Marshall SG, Karczeski BA, Stern DL, Cheng E, Cutting GR. Cystic fibrosis and congenital absence of the vas deferens. 2017.
2. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010.
3. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2006;41(1):35-49.
4. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-95.
5. Athanzio RA, Silva Filho L, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2017;43(3):219-45.
6. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, 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;7(1):15-22.
7. Dutra NA, de Oliveira Pinto C, de Souza LC, Ferreira FD, Lima GB, de Freitas Mendes R. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA SOBRE A FIBROSE CÍSTICA E DADOS SOBRE A DOENÇA NO BRASIL. *Anais do Seminário Científico do UNIFACIG*. 2021(6).
8. De Braekeleer M, Allard C, Leblanc JP, Simard F, Aubin G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygous for the A45E mutation. *Hum Genet*. 1997;101(2):208-11.
9. Wilschanski M, Durie PR. Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1998;91 Suppl 34(Suppl 34):40-9.

10. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557-77.
11. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16 Suppl 2:S70-s8.
12. Walshaw MJ. Cystic fibrosis: Diagnosis and management–NICE guideline 78. *Paediatric respiratory reviews*. 2019;31:12-4.
13. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical nutrition*. 2016;35(3):557-77.
14. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):531-46.
15. Dominici R, Franzini C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. 2002.
16. Walkowiak J, Herzig K-H, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002;110(1):e7-e.
17. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011;8(7):405-15.
18. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(8):1220-8. e4.
19. Walkowiak J, Cichy W, Herzig K-H. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(2):202-7.
20. Kent DS, Remer T, Blumenthal C, Hunt S, Simonds S, Egert S, et al. 13C-mixed triglyceride breath test and fecal elastase as an indirect pancreatic function test in cystic fibrosis infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(5):811-5.

21. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig K-H, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(2):199-201.
22. Saúde. BMD. PCDT - Fibrose Cística-Manifestações Pulmonares. Portaria SAS/MS. (24):323-37.
23. DA SILVA MC. Siafi, Siasg e www.comprasnet.gov.br: instrumentos de transparência dos gastos do governo federal.
24. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(3):322-6.
25. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;48(3):306-10.
26. Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, Grzymislowski M, Krawczynski M, Herzig K. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Paediatrica*. 2004;93(8):1042-5.
27. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *The Journal of pediatrics*. 2002;141(1):84-90.
28. Cohen JR, Schall JI, Ittenbach RF, Zemel BS, Stallings VA. Fecal elastase: pancreatic status verification and influence on nutritional status in children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(4):438-44.
29. Borowitz D, Lin R, Baker SS. Comparison of monoclonal and polyclonal ELISAs for fecal elastase in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;44(2):219-23.
30. Cade A, Walters M, McGinley N, Firth J, Brownlee K, Conway S, et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2000;29(3):172-6.

31. Bartels RH, Meyer SL, Stehmann TA, Bourdon C, Bandsma RH, Voskuil WP. Both exocrine pancreatic insufficiency and signs of pancreatic inflammation are prevalent in children with complicated severe acute malnutrition: an observational study. *The Journal of pediatrics*. 2016;174:165-70.

32. ANVISA. Consulta – produtos para a saúde, 2021. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br>>. Acesso em 08 de julho de 2021.

33. FOOD & Drug Administration. Medical Devices, 2021. Disponível em: < <https://www.fda.gov/medical-devices>>. Acesso em 09 de julho de 2021.

34. CLARIVATE analytics. Cortellis, 2021. Disponível em: < <https://www.cortellis.com>>. Acessado em 12 de julho de 2021.

35. ESPACENET. Patent Search, 2021. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com>>. Acessado em 12 de julho de 2021.

36. PATENTSCOPE. Wipo IP Portal, 2021. Disponível em: < <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>>. Acessado em 12 de julho de 2021.

Parecer Técnico-Científico

Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do teste de elastase pancreática fecal (EL-1) para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em 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 acurácia diagnóstica do teste de EL-1 para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Perguntas de pesquisa: O teste de elastase pancreática fecal é mais acurado que os testes de gordura fecal para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística?

População-alvo: O teste de EL-1 é mais acurado que os testes de gordura fecal disponíveis no SUS (Sudam III e Van de Kamer) para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC onde há dúvida diagnóstica?

Tecnologia: Teste de elastase pancreática fecal (EL-1).

Comparador: Teste de dosagem gordura fecal

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PIRO foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library, considerando apenas a população e os testes índice e referência para uma busca sensível. Foram encontradas 130 publicações (Medline=64, EMBASE=39 e Cochrane Library=27), das quais 11 estavam duplicadas entre as bases. Um total de 119 publicações foram triadas por título e resumo, e um total de 18 artigos foram triados para elegibilidade. Ao final, foram incluídos 11 estudos (dois estudos de coorte e nove estudos transversais). As etapas de busca, seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas em duplicata por dois pesquisadores independentes. Em caso de discrepância nos dados de qualquer etapa, o fato foi discutido até o consenso. Como acordo prévio, ficou estabelecido que se o consenso não fosse atingido, um terceiro pesquisador seria consultado. Os estudos foram analisados para o risco de viés com a ferramentas QUADAS 2 e a qualidade da evidência foi julgada com *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Síntese das evidências: Os estudos inseridos envolveram ao todo 833 participantes e os resultados indicam uma alta sensibilidade (0,97) e moderada especificidade (0,80) do teste ELISA de quantificação de EL-1 em comparação com a quantificação de gordura, ambos aplicados em fezes. Uma vez que foram observados altos índices de heterogeneidade entre os estudos (sensibilidade, $X^2=84,82$ e $I^2=69,3\%$; especificidade, $X^2=180,73$ e $I^2=85,6\%$), foram realizadas análises exploratórias utilizando as curvas sumárias do tipo *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC). Estas análises demonstram uma área abaixo da curva (AUC) de 0,91 para acurácia, e que os subgrupos analisados são fatores que podem influenciar a capacidade da EL-1 em identificar pacientes com IPE. Estes subgrupos foram: a) o tipo de anticorpo de detecção utilizado no teste (0,93 vs. 0,87 para monoclonal vs. policlonal, respectivamente), o ponto de corte de EL-1 utilizado para definir Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) (0,92 vs. 0,89 para 200 e 100 $\mu\text{g/g}$ de fezes, respectivamente) e a idade dos pacientes (0,89 vs. 0,92 para pacientes <12 e >12 meses de idade, respectivamente), embora o fator idade seja dúbio devido ao genótipo dos pacientes (associados à IPE), e à variação temporal dos biomarcadores analisados, pois as alterações na EL-1 parecem preceder as alterações na gordura fecal, levando a detecções falso-positivas em relação ao teste referência.

Qualidade da evidência (GRADE): A qualidade geral da evidência foi classificada como muito baixa. Os principais motivos para o *downgrade* foram: o teste I^2 apontou heterogeneidade moderada a alta, e todos os itens avaliados foram penalizados por este motivo no item inconsistência; amplos intervalos de confiança, sobretudo na especificidade, também ocasionaram a penalização da especificidade e novamente da acurácia dos testes, uma vez que a acurácia é uma medida sumária da eficiência dos testes, que leva em consideração a sensibilidade e a especificidade deles.

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer

Este parecer técnico-científico (PTC) visa analisar as evidências científicas disponíveis sobre a acurácia diagnóstica do teste de elastase pancreática fecal (EL-1) para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina (IPE) em pacientes com Fibrose Cística (FC), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para 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. MÉTODO

5.1. Pergunta de pesquisa

O presente relatório de recomendação segue às recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde⁽¹⁾, os quais dispõem sobre as boas práticas para elaboração de PTC, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

Para avaliar a acurácia do teste de EL-1 para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: O teste de EL-1 é mais acurado do que os testes de gordura fecal disponíveis no SUS (Sudam III e Van de Kamer) para o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC onde há dúvida diagnóstica? O quadro 1 a seguir mostra o acrônimo PIROS utilizado para definição da pergunta científica.

Quadro 1. Pergunta PIROS (população, teste índice, padrão de referência, *outcomes*) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

P	População	Pacientes com FC com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina
I	Teste Índice	Teste de elastase pancreática fecal (independentemente do método diagnóstico)
R	Teste Referência	Teste de dosagem gordura fecal (Sudam III e Van de Kamer)
O	Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários: Sensibilidade, especificidade Secundários: Valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa.
S	Study design (delineamento de estudos elegíveis)	Ensaio clínico randomizado, estudos caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de acurácia diagnóstica.

5.2. População

Foram considerados como critérios de elegibilidade estudos com pacientes com FC com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina. Não houve restrição por severidade da doença nos pacientes de FC, sexo ou idade dos participantes.

5.3. Intervenção

Teste de EL-1, sem restrição quanto ao tipo de metodologia utilizada no teste de quantificação da elastase fecal.

5.4. Comparadores

Teste de gordura fecal, considerando a metodologia de análise Sudam III e Van de para quantificação da gordura fecal.

5.5. Desfechos

Foram considerados como desfechos primários sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos. E como desfechos secundários foram considerados valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa.

5.6. Tipos de estudos

Foram incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados, estudos caso-controle, estudos de coorte, estudos transversais assim como revisões sistemáticas com ou sem meta-análises.

5.7. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PIROS 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. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis (Quadro 2).

Quadro 2. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base de dados consultada e data da busca	Estratégia de Busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via Pubmed Data: 31/08/2020	("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("exocrine pancreatic insufficiency"[MeSH Terms] OR ("exocrine"[All Fields] AND "pancreatic"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "exocrine pancreatic insufficiency"[All Fields]) AND (("faecally"[All Fields] OR "fecally"[All Fields] OR "fecals"[All Fields] OR "feces"[MeSH Terms] OR "feces"[All Fields] OR "faecal"[All Fields] OR "fecal"[All Fields]) AND ("pancreatic elastase"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "elastase"[All Fields]) OR "pancreatic elastase"[All Fields]))	64
EMBASE Data: 31/08/2020	('cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis' OR 'cystic fibrosis, pancreas' OR 'cystic pancreas fibrosis' OR 'cystic pancreatic fibrosis' OR 'fibrocystic disease' OR 'fibrocystic disease, pancreas' OR 'mckusick 21970' OR 'mucoviscidosis' OR	36

Base de dados consultada e data da busca	Estratégia de Busca	Número de artigos recuperados
Cochrane Library Data: 31/08/2020	'mucoviscoidosis' OR 'pancreas cystic disease' OR 'pancreas cystic fibrosis' OR 'pancreas fibrocystic disease' OR 'pancreas fibrosis' OR 'pancreatic cystic disease' OR 'pancreatic cystic fibrosis' OR 'pancreatic fibrosis' OR 'exocrine pancreatic insufficiency'/exp OR 'exocrine pancreas insufficiency' OR 'exocrine pancreatic insufficiency' OR 'pancreas exocrine insufficiency' OR 'pancreatic exocrine insufficiency') AND 'fecal pancreatic elastase'	28

5.8. Elegibilidade e triagem

Os resultados buscas foram extraídos de cada base de dados e adicionados ao Software Endnote X9®. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por dois revisores independentes. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram avaliados e extraídos, se pertinente. Após cada etapa supracitada os resultados foram confrontados e eventuais discordâncias entre os pesquisadores foram discutidas até o consenso e, caso o consenso não fosse atingido, estabeleceu-se previamente que um terceiro pesquisador seria consultado. Após a seleção dos estudos nas bases de dados, as referências dos estudos selecionados foram checadas para potenciais estudos não captados pelos termos de busca utilizados ou pelas bases consultadas.

5.9. Risco de viés e avaliação da qualidade da evidência

Estabeleceu-se a priori que as referências seriam analisadas conforme desenho do estudo, as quais estão de acordo com as diretrizes metodológicas atualizadas do Ministério da Saúde⁽¹⁾, no entanto, dada a característica dos estudos encontrados e a finalidade da análise realizada neste relatório e o objetivo de avaliação de sensibilidade e especificidade de exame diagnóstico, o risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta QUADAS-2⁽²⁾. O QUADAS-2 é a ferramenta recomendada para avaliar o risco de viés em estudos primários de acurácia diagnóstica. O QUADAS-2, consiste em quatro domínios principais: seleção de paciente, teste de índice, padrão de referência e fluxo e tempo. Cada um é avaliado em termos de risco de viés e os três primeiros em termos de preocupações com relação à aplicabilidade.

A avaliação da qualidade da evidência por desfecho será realizada utilizando-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), considerando como risco de viés metodológico as avaliações obtidas com a aplicação do QUADAS-2. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (25), qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

5.10. Análise de dados

Os dados foram extraídos considerando-se os itens: tipo do teste para medição de EL-1 utilizado, marca do teste de EL-1 utilizado, tipo de anticorpo utilizado no sistema de detecção (se aplicável), ponto de corte para a classificação de IPE pelo teste índice, tipo e método de teste referência utilizado para a medição da gordura fecal, ponto de corte para IPE pelo teste referência, idade dos participantes, tempo entre os testes índice e referência. Estes aspectos foram descritos previamente. Foram obtidos os valores finais ou dados para cálculo do número de falsos-positivos (FP), falsos-negativos (FN), verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).

A análise dos dados será realizada de forma que, se possível, seja feita uma meta-análise, a qual será analisada conforme as diretrizes metodológicas atualizadas do Ministério da Saúde ⁽³⁾. Na impossibilidade de realizar a meta-análise pela heterogeneidade ou ausência dos dados, a estratégia a ser adotada será uma síntese descritiva dos resultados encontrados

Artigos com mais de um tipo de teste para EL-1 ou com análise para diferentes pontos de cortes foram analisados como estudos diferentes, adicionando-se novas entradas para o mesmo estudo (todas estão descritas no Quadro 2). Os números de FP, FN, VP e VN foram utilizados para a construção da tabela de contingência e posterior cálculo de sensibilidade e especificidade e intervalos de confiança de 95%, a fim de obter a acurácia dos testes diagnósticos. Os dados oriundos das tabelas de contingências foram analisados utilizando o software MetaDiSc (versão 1.4)⁽⁴⁾. Para utilizar os dados de estudos que apresentam algum dos desfechos base, isto é, FP, FN, VP ou VN, em branco (igual a zero), na qual é inserido um valor de 0,5 para todos os valores 0.

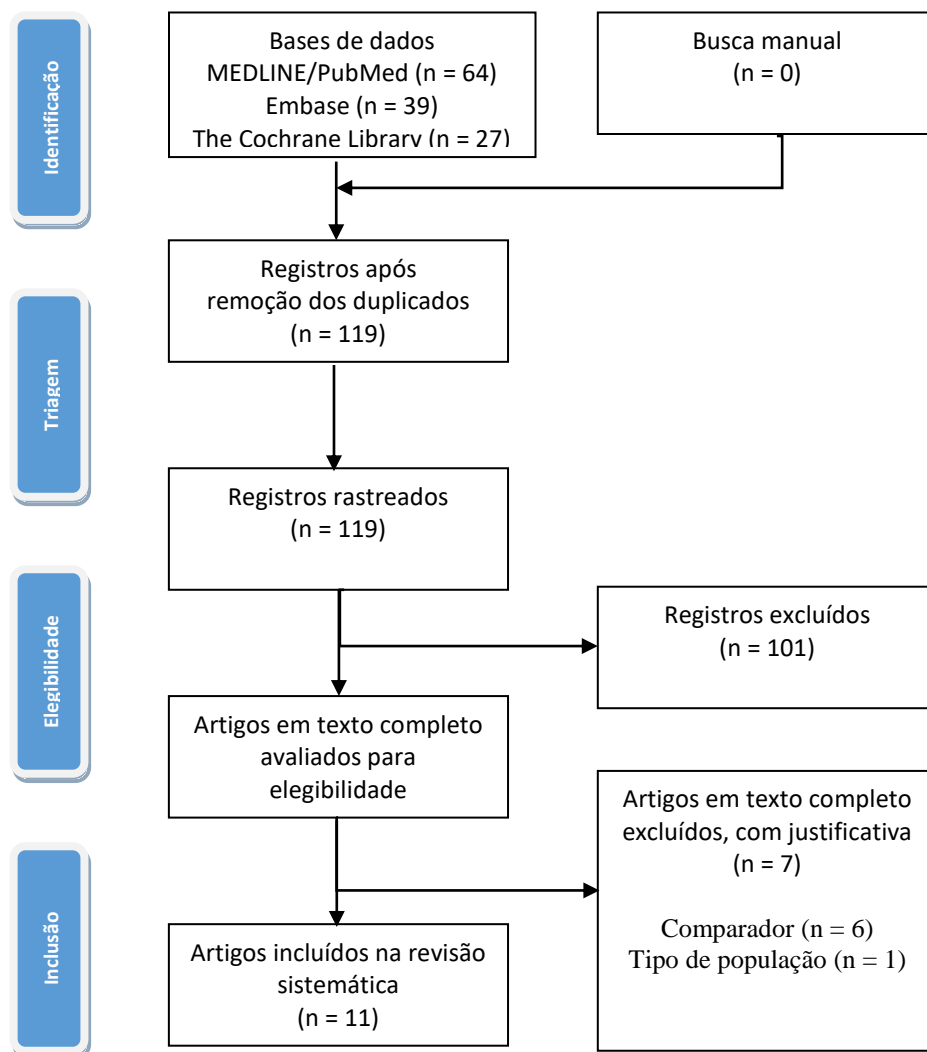
Os testes de X^2 (qui quadrado) e I^2 foram calculados para avaliar a variabilidade dos estudos (heterogeneidade). Curvas ROC sumárias utilizando o método de DerSimonian e Laird ou modelo de efeito randômico, foram geradas para

todos as entradas dos estudos e para os subgrupos *idade dos pacientes, tipo de anticorpo de detecção e o ponto de corte para definir IPE* do teste de quantificação de EL-1.

RESULTADOS

A revisão sistemática avaliou 119 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 101 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 7 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra, desta forma foram incluídos 11 estudos na análise final. Nenhum estudo foi identificado por busca manual, mediante o acesso às referências dos artigos incluídos neste estudo e revisões publicadas anteriormente.

Figura 1. Processo de seleção de estudos.



5.11. Descrição dos estudos

Os estudos incluídos foram publicados de 1999 a 2018, eram do tipo estudos transversais em sua maioria, com apenas dois estudos de coorte ⁽⁵⁻⁶⁾ e incluíram uma população inicial de 2.177 participantes. Quatro estudos ocorreram na Polônia ⁽⁶⁻⁹⁾, três nos EUA ^(5,10-11); um na Austrália ⁽¹²⁾; um em Israel ⁽¹³⁾, um no Canadá ⁽¹⁴⁾ e um na Bélgica ⁽¹⁵⁾. Todos os estudos utilizaram o teste de elastase fecal fabricado pela Schebo® (monoclonal), ou o teste da Schebo® e o teste fabricado pela Bioserv® (policlonal) ⁽¹¹⁻¹²⁾.

Behary e cols 2002⁽¹⁴⁾ é um estudo tipo caso-controle que compara o teste ELISA Elastase fecal (ScheBo, Biotech AG, Germany) *versus* o teste de gordura fecal 72h pelo método de Van de Kamer. A população foi composta por 160 participantes, dos quais 35,6 % (n = 57) possuem FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Borowitz e cols 2004⁽¹⁰⁾ é um estudo do tipo observacional com delineamento transversal que compara o teste ELISA Elastase fecal monoclonal (ScheBo Biotech, AG, Alemanha) *versus* o Teste de gordura fecal 72h. A população foi composta por 1.235 participantes recrutados. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Borowitz e cols 2007⁽¹¹⁾ é um estudo do tipo observacional com delineamento transversal que compara o teste ELISA Elastase fecal monoclonal (ScheBo Biotech USA, Marietta, GA) *versus* teste de ELISA Elastase Fecal policlonal (Bioserv Diagnostics, Rostock, Alemanha) *versus* teste de gordura fecal 72h, método de Van de Kamer. A população foi composta por 124 participantes com FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Cohen e cols 2005⁽⁵⁾ é um estudo de coorte prospectivo que compara o teste ELISA Elastase fecal (ScheBo Biotech USA, Marietta, GA) *versus* o teste de gordura fecal 72h ou concentração de tripsina fecal <80 µg /g (ao diagnóstico de IP) *versus* o teste de gordura fecal 72h sem parada da enzima durante o estudo. A população foi composta por 85 crianças com FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Kent e cols 2018⁽¹²⁾ é um estudo do tipo observacional com delineamento transversal que compara o teste ELISA Elastase fecal (monoclonal ScheBo, Biotech, Giessen, Alemanha) *versus* o teste ELISA Elastase fecal policlonal (Bioserv Diagnostics, Rostock, Alemanha) *versus* o teste de gordura fecal 72h. A população foi composta por 24 recém-nascidos com FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Meyts e cols 2002⁽¹³⁾ é um estudo do tipo observacional com delineamento transversal que compara o teste ELISA Elastase fecal monoclonal (ScheBo Tech, Wettenberg, Germany) *versus* o teste de gordura fecal 72h, método de

Van de Kamer. A população foi composta por 25 pacientes com FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Walkowiak e cols 1999⁽⁷⁾ é um estudo do tipo caso-controle que compara o teste ELISA Elastase fecal (ScheBo Tech, Wettenberg, Germany) teste de secretina-colecistoquinina e gordura fecal. A população foi composta 83 participantes, dos quais 33,7 % (n = 28) possuem FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Walkowiak e cols 2002⁽⁹⁾ é um estudo do tipo caso-controle que compara o teste ELISA Elastase fecal (ScheBo Tech, Giessen, Germany) *versus* o teste de quimiotripsina fecal *versus* o teste de gordura fecal 72h, método de Van de Kamer. A população foi composta por 228 participantes, dos quais 53,9 % (n = 123) possuem FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Walkowiak e cols 2004⁽⁸⁾ é um estudo do tipo caso-controle que compara o teste ELISA Elastase fecal monoclonal (ScheBo Biotech, Giessen, Alemanha) *versus* o teste de gordura fecal 72h. A população foi composta por 185 participantes, dos quais 49,7 % (n = 90) possuíam FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Walkowiak e cols 2005⁽⁶⁾ é um estudo de coorte prospectivo que compara o teste ELISA Elastase fecal (ScheBo Biotech USA, Marietta, GA) *versus* o teste de gordura fecal 72h. A população foi composta por 27 participantes com FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Weintraub e cols 2009⁽¹³⁾ é um estudo do tipo observacional com delineamento transversal que compara o Teste ELISA Elastase fecal (ScheBo, Biotech, Giessen, Alemanha) *versus* o teste de gordura fecal 72h. A população foi composta por 21 pacientes com FC. Foi avaliado o desfecho de sensibilidade e especificidade.

Todos os estudos utilizaram como teste padrão o teste quantitativo de gordura fecal, isoladamente ou em conjunto com outra técnica^(5,7). Os estudos variaram em relação aos pontos de cortes utilizados para definir IPE. Com relação à EL-1 foram utilizados os valores de 15⁽⁵⁾, 200^(6-13,15), 180⁽⁸⁾, 170⁽⁷⁾ e 100 µg/g de fezes^(6,11-14). Para efeitos práticos desse PTC, foram definidos dois grupos com relação ao ponto de corte de EL-1 para a definição de suficiência pancreática (SP): >200 µg/g e >100 µg/g de fezes (no grupo >100 µg/g ficaram agrupados os pontos de corte de 100, 170 e 180). O estudo com o ponto de corte de 15 apresenta os valores brutos do teste, o que propiciou a extração dos dados brutos para o ponto de corte de 200 µg/g. Com relação ao teste de gordura fecal, o valor padrão para a IPE é dependente da idade e variou de forma expressiva entre os estudos. Estes valores podem ser encontrados no Quadro 3.

Quadro 3. Valores de referência para definir IPE por quantificação de gordura nas fezes.

Estudo	Desenho do estudo	Idade	Ponto de corte (absorção em %)	Observações
Behary e cols 2002	Caso-controle	<6 meses	<93%	Pacientes em PERT
Behary e cols 2002	Caso-controle	"younger infants"	<85%	Pacientes em PERT
Borowitz e cols 2004	Transversal	<6 meses	<85%	-
Borowitz e cols 2004	Transversal	>6 meses	<93%	-
Borowitz e cols 2007	Transversal	Todos	<93%	-
Borowitz e cols 2007	Transversal	Todos	<90%	-
Cohen e cols 2005	Coorte prospectivo	ND	ND	Pacientes em PERT
Kent e cols 2018	Transversal	<6 meses	<90%	Bebês com ingestão de fórmula.
Kent e cols 2018	Transversal	<6 meses	<98%	Bebês em aleitamento materno.
Meyts e cols 2002	Transversal	Todos	<93%	-
Walkowiak e cols 1999	Caso-controle	Todos	<93%	-
Walkowiak e cols 2002	Caso-controle	>7 meses e <10 anos	<95%	-
Walkowiak e cols 2002	Caso-controle	>10 anos	<93%	-
Walkowiak e cols 2004	Caso-controle	>12 meses e <10 anos	<95%	-
Walkowiak e cols 2004	Caso-controle	>10 anos	<93%	-
Walkowiak e cols 2005	Coorte prospectivo	>4 meses	<96	-
Walkowiak e cols 2005	Coorte prospectivo	>6 e <12 meses	<98	-

Weintraub e cols 2009

Transversal

Todos

<93%

-

ND= não determinado; PERT: terapia de reposição de enzima pancreática.

5.12. Avaliação dos estudos selecionados

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesse PTC está descrita na Figura 2. Em grande parte, os cinco domínios inseridos na ferramenta QUADAS-2 apresentaram baixo risco de viés para todos os trabalhos avaliados. Contudo, informações ausentes sobre o momento e, conseqüentemente, o intervalo de tempo de aplicação do teste padrão e índice implicaram em risco de viés *incerto* para praticamente todos os estudos incluídos (n=10/11), apenas o trabalho de Walkowiak e cols (2005) descreve dados suficientes para análise (baixo risco de viés)⁽⁶⁾. Para o domínio do teste padrão, alguns trabalhos (n=3/11)^(5,7,14) descrevem a utilização de outras técnicas além da quantificação de gordura fecal para definir o diagnóstico de IPE, sendo assim não é possível determinar quantos, e quais, pacientes foram classificados de acordo com o teste padrão definido na pergunta PIRO proposta neste PTC (viés de verificação diferencial).

O domínio de “seleção dos pacientes” apresentou *altas* preocupações na aplicabilidade em relação à pergunta PIRO deste PTC; o trabalho de Cohen e cols (2005) selecionou apenas pacientes com diagnóstico de insuficiência pancreática, o trabalho de Borowitz e cols (2007) selecionou apenas pacientes com um valor de EL-1 fecal abaixo de 100 µg/g de fezes^(5,10). Outros trabalhos apresentaram preocupações *incertas*; Borowitz e cols (2004) selecionaram 1.215 pacientes, contudo apenas 23 possuem dados de interesse para a pergunta PIRO deste PTC, os quais não possuem descrição clínica específica, já Walkowiak e cols (2005) selecionou crianças com 3 meses de idade^(6,10).

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos inseridos na revisão por meio da ferramenta QUADAS-2.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Beharry 2002	+	+	?	+	+	+	?
Borowitz 2004	+	+	+	+	-	+	+
Borowitz 2007	+	+	+	+	-	+	+
Cohen 2005	+	+	?	-	-	+	?
Kent 2018	?	+	+	+	?	+	+
Meyts 2002	+	+	+	?	+	+	+
Walkowiak 1999	+	+	?	-	+	+	?
Walkowiak 2002	+	+	+	-	+	+	+
Walkowiak 2004	+	+	+	-	+	+	+
Walkowiak 2005	?	+	+	+	?	+	+
Weintraub 2009	+	+	+	+	+	+	+

● High ● Unclear ● Low

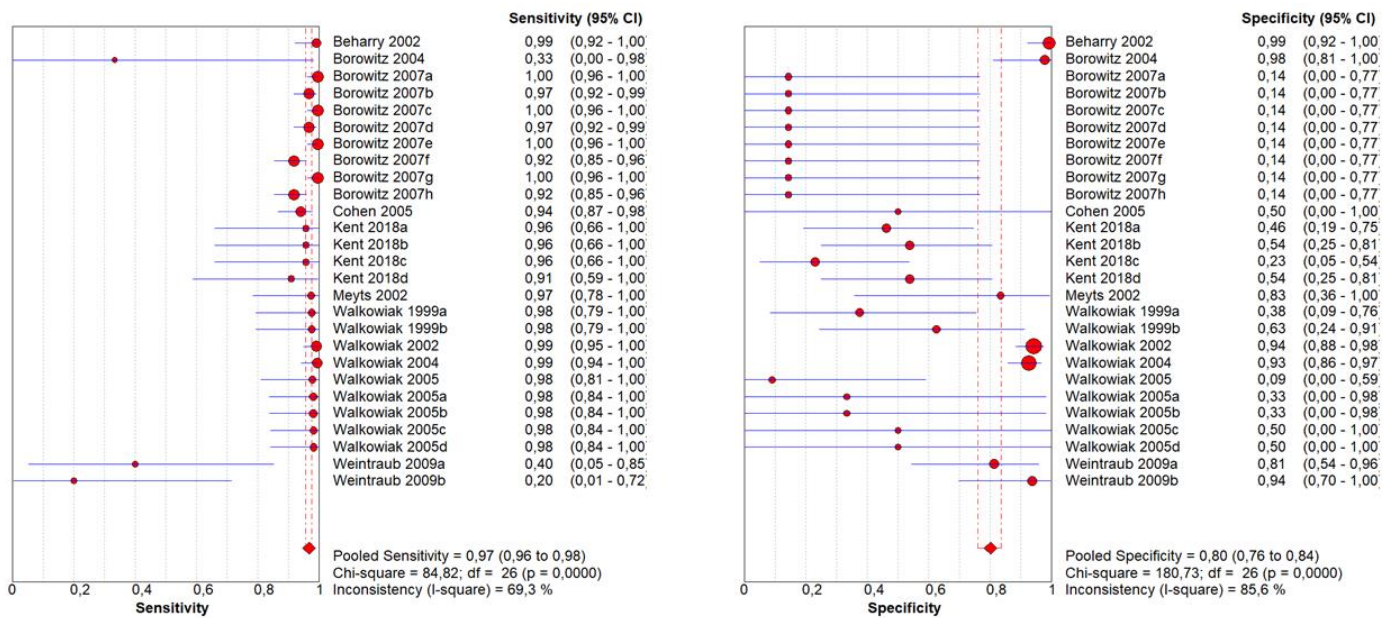
5.13. Síntese dos resultados

A análise de sensibilidade foi composta por 10 estudos ^(5-6,8-15), os quais totalizaram 2.177 participantes e avaliaram o teste de EL-1 comparado ao teste de gordura fecal. A sensibilidade geral foi de 0,97 (IC 95%: 0,96 – 0,98), assim como apresentou uma alta heterogeneidade entre os estudos $X^2=84,82$ e $I^2=69,3\%$ (Figura 3).

A análise de especificidade foi composta por 11 estudos ⁽⁵⁻¹⁵⁾, os quais totalizaram 2.177 participantes e avaliaram o teste de EL-1 comparado ao teste de gordura fecal. A especificidade geral foi de 0,80 (IC 95%: 0,76 – 0,84), assim como apresentou uma alta heterogeneidade entre os estudos $X^2=180,73$ e $I^2=85,6\%$ (Figura 3).

A análise geral dos dados demonstrou alta sensibilidade e especificidade do teste de EL-1 comparado ao teste de gordura fecal. Os estudos Borowitz e cols 2004 ⁽¹⁰⁾ e Weintraub e cols 2009 ⁽¹³⁾ apresentaram sensibilidade reduzida, as possíveis explicações podem estar relacionadas à presença majoritária de pacientes com critérios para SP e pela existência de FN. Os estudos que utilizaram um grupo de controles saudáveis ^(8-9,14) apresentaram as melhores especificidades, e são também os estudos com as maiores populações. Alguns estudos analisados tiveram a sua população composta apenas por pacientes de FC com PS ⁽¹³⁾ ou IPE de leve a moderada ^(5,11), o que acabou por influenciar as medidas de sensibilidade e especificidade descritas. Adicionalmente, um estudo acompanhou pacientes com variantes genéticas propensas a desenvolver IPE do momento diagnóstico (3-4 meses de idade) até o desenvolvimento da IPE (12 meses). Este é um estudo que sugere que a alteração na quantidade de EL-1 precede a esteatorreia, e a baixa especificidade detectada pode ser em decorrência deste fator. Este estudo não teve grupo controle ⁽⁶⁾.

Figura 3. Medidas sumárias da sensibilidade e especificidade por estudo. O tamanho dos círculos vermelhos representa o tamanho da população do estudo. O valor da medida agrupada está descrito na parte inferior, juntamente com os valores de Qui-quadrado e I^2 .



Devido à alta heterogeneidade entre os estudos foi necessária a avaliação dos subgrupos, qual foi realizada utilizando a abordagem de SROC. A acurácia dos estudos em geral foi alta, com uma área abaixo da curva (AUC) de 0,915 (Figura 4); entretanto houve variação conforme os subgrupos analisados. A AUC dos testes que utilizaram anticorpo de detecção monoclonal foi maior do que a dos testes que utilizaram anticorpo de detecção policlonal (0,93 vs. 0,87; Figura 5), conforme relatos da literatura. Quanto ao ponto de corte utilizado, 200µg EL-1/g de fezes parece ser um ponto de corte mais efetivo que o ponto de corte 100µg EL-1/g de fezes (AUC 0,92 vs. 0,89; Figura 6).

Figura 4. Modelo assimétrico de Curva ROC sumária dos estudos. No eixo X está plotada a 1-especificidade e no Y a sensibilidade, onde cada círculo vermelho representa uma entrada dos diferentes estudos e seu tamanho está relacionado ao peso e tamanho amostral.

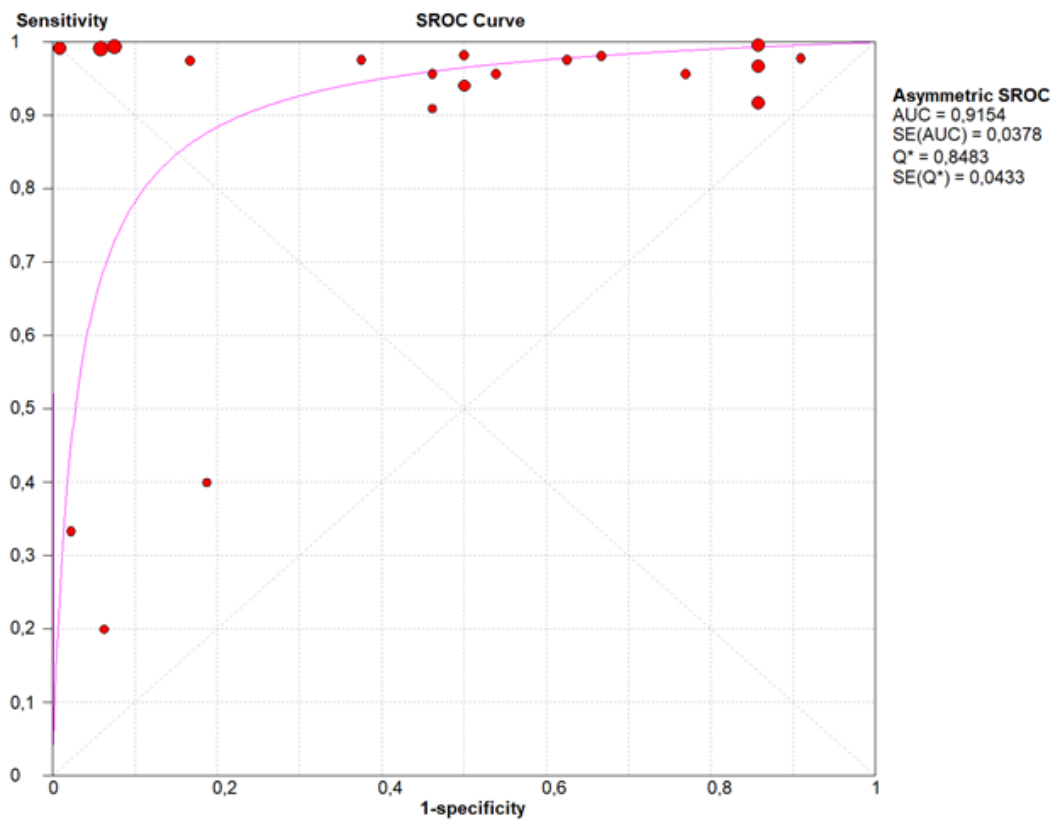


Figura 5. Modelo assimétrico de Curva SROC por subgrupo de anticorpo de detecção utilizado nos testes de quantificação da EL-1. a. Estudos que utilizaram teste com anticorpo monoclonal; b. Estudos que utilizaram teste com anticorpo policlonal.

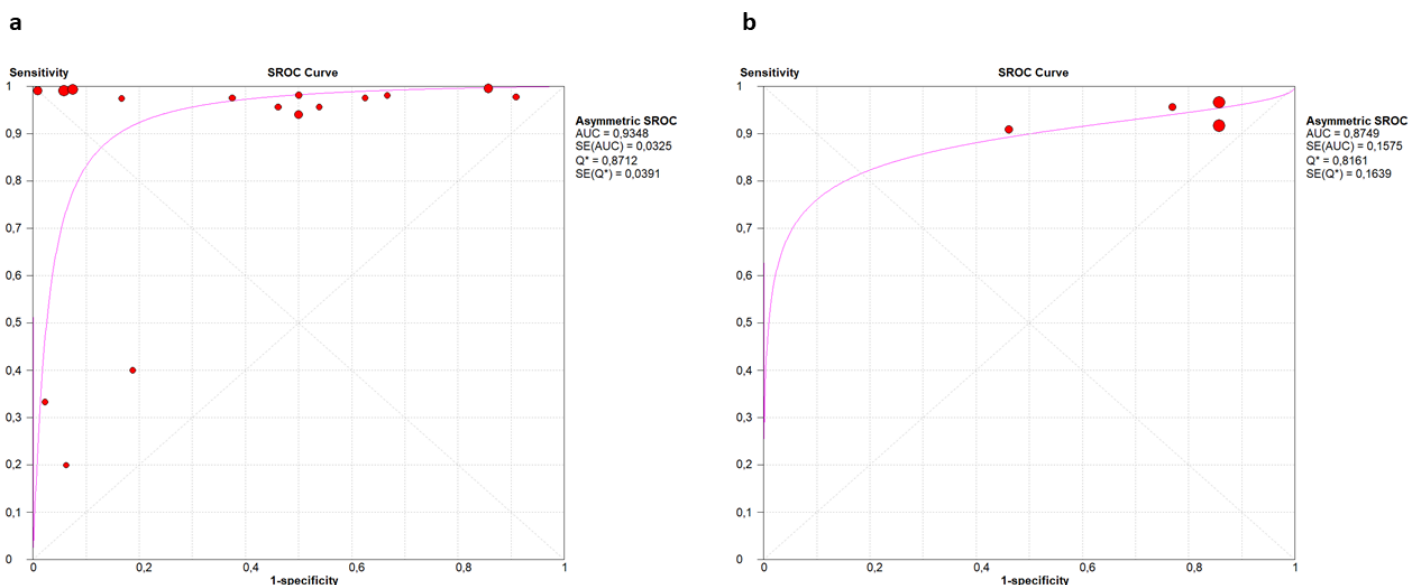
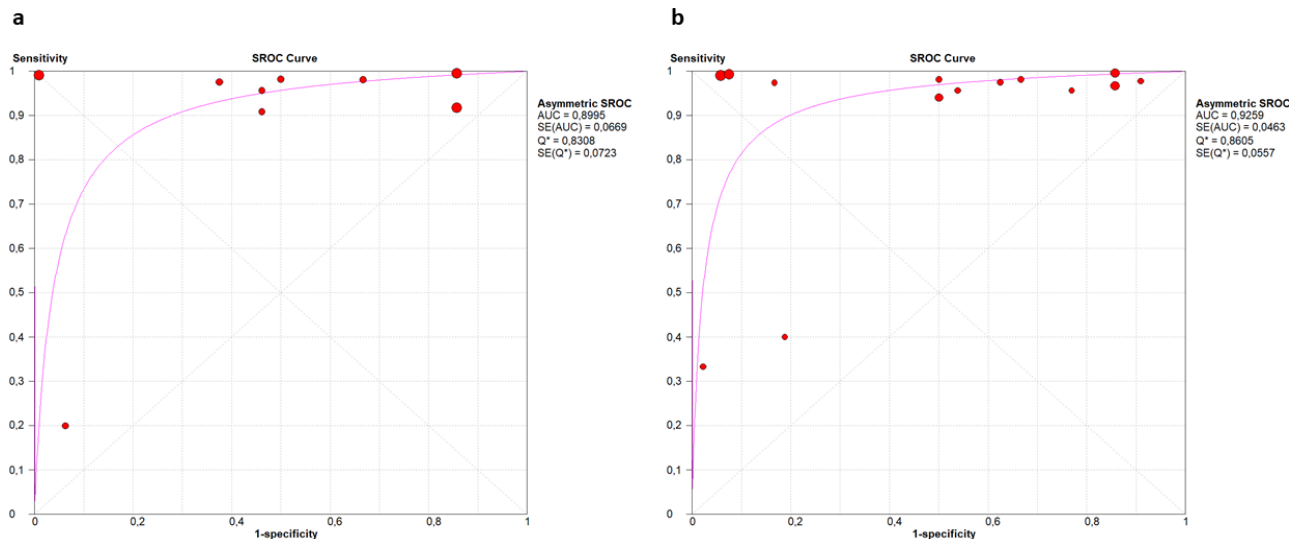
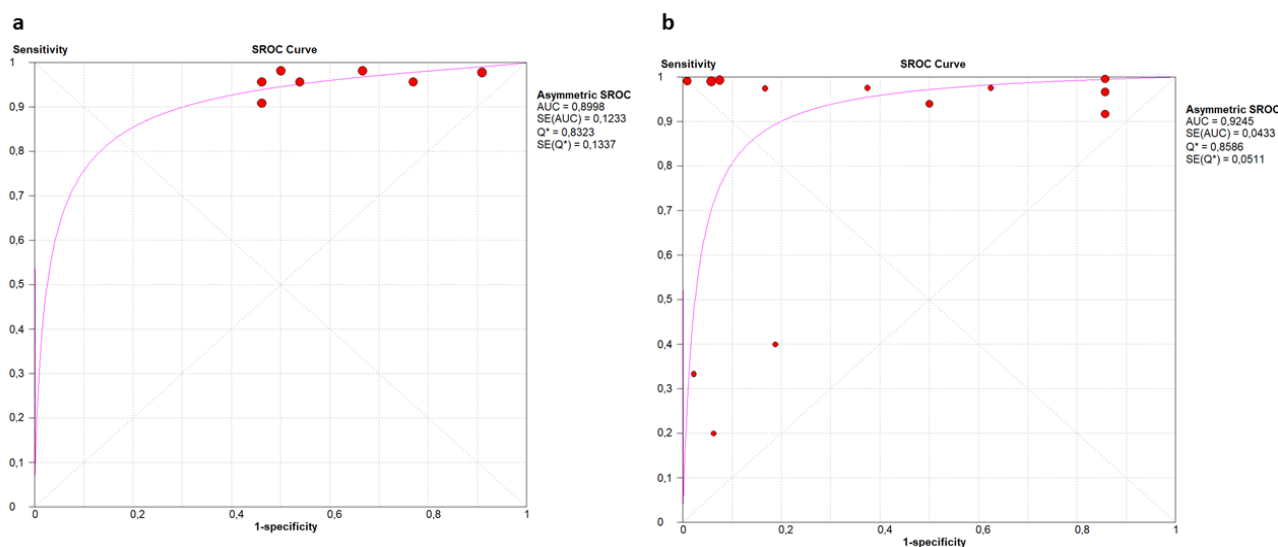


Figura 6. Modelo assimétrico de curva SROC por subgrupo conforme ponto de corte de EL-1 na definição de IPE. a. Estudos que definiram IPE para quantificações $\leq 100\mu\text{g}$ EL-1/g de fezes; b. Estudos que definiram IPE para quantificações $< 200\mu\text{g}$ EL-1/g de fezes.



A acurácia dos testes também parece sofrer influência da idade dos participantes, em que idade >12 meses parece ser superior a <12 meses (AUC 0,92 vs. 0,89; Figura 7), mas provavelmente este fato se deve à diferença temporal entre a alteração da quantidade de EL-1 e o aparecimento de esteatorreia nos pacientes. Nos estudos considerados, a maior parte dos pacientes possui genótipo compatível com IPE. É relatado na literatura que após as duas semanas de idade, os níveis de EL-1 fecal atingem os valores encontrados nos adultos.

Figura 7. Modelo assimétrico de Curva SROC por subgrupo de idade da população dos estudos. a. Estudos com população <12 meses de idade; b. Estudos com população >12 meses de idade.



6. Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança 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 interesse.

A avaliação da qualidade do desfecho foi realizada considerando-se como risco de viés as avaliações obtidas com a aplicação das ferramentas QUADAS 2. De maneira geral, o teste I^2 apontou heterogeneidade moderada a alta, e todos os itens avaliados foram penalizados por este motivo no item inconsistência. Os amplos intervalos de confiança, sobretudo na especificidade, também ocasionaram a penalização da especificidade e novamente da acurácia dos testes, uma vez que a acurácia é uma medida sumária da eficiência dos testes, que leva em consideração a sensibilidade e a especificidade deles (Quadro 4). A figura 7 demonstra o resultado clínico da aplicação do exame considerando diferentes prevalências (50 e 70%), desta forma é possível verificar a quantidade de VP, FP, VN e FN.

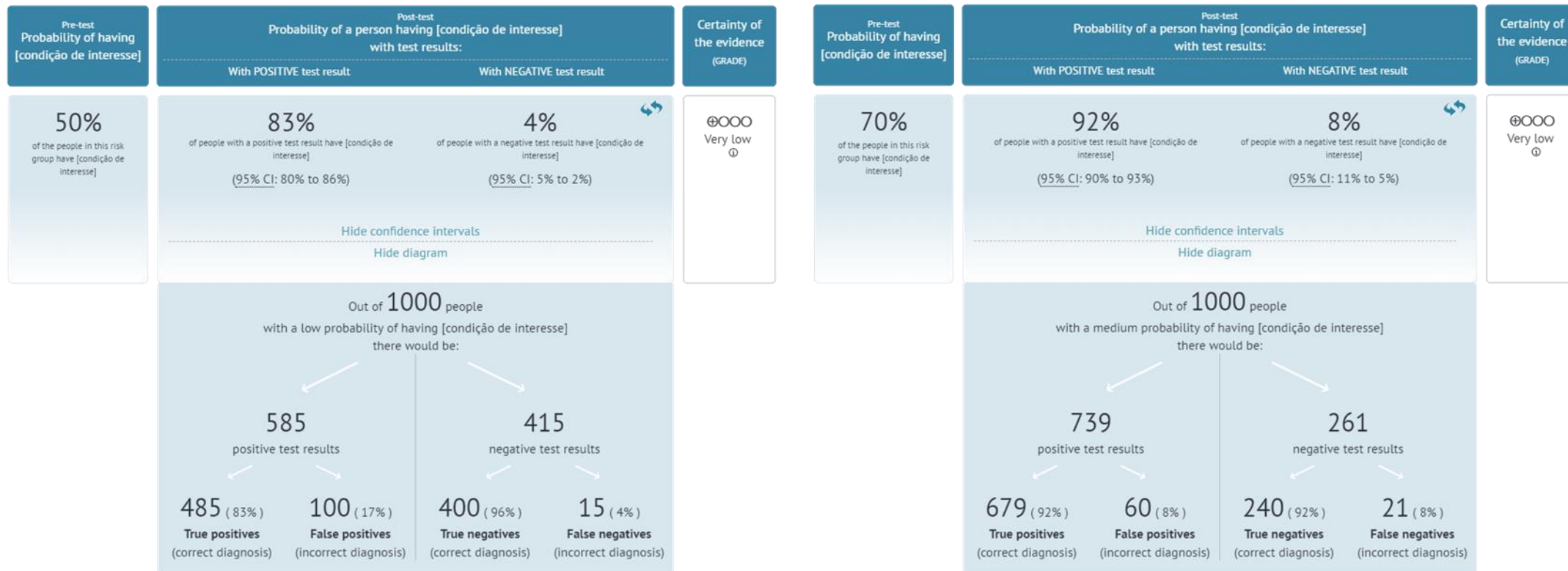
Quadro 4 - Qualidade das evidências (GRADE).

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem reduzir a evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados		Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 50%	Probabilidade pré-teste de 70%	
Verdadeiros-positivos	11 estudos 1.466 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	485 (480 para 490)	679 (672 para 686)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos								15 (10 para 20)	21 (14 para 28)	
Verdadeiros-negativos	11 estudos 1.466 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	400 (380 para 420)	240 (228 para 252)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos								100 (80 para 120)	60 (48 para 72)	

Explicações

- a. Heterogeneidade dos estudos quanto à especificidade: $I^2 \geq 70\%$
- b. Amplitude do IC
- c. 6/11 apresentaram alto risco de viés ou aplicabilidade pela avaliação da ferramenta Quadas2

Figura 8. Probabilidade de pessoas diagnosticadas com insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais limitações identificadas nos estudos primários dizem respeito aos testes de gordura fecal e informações não-explicítas sobre os tempos de coleta. Foram identificados diferentes pontos de corte para a quantidade de gordura fecal excretada considerada como esteatorreia no teste de gordura fecal utilizada nos estudos para indivíduos adultos. Além disso, o teste de gordura fecal não foi aplicado nos grupos controle do estudo quando estes foram analisados pelo teste de EL-1 (ausência de teste referência para todos os indivíduos do estudo). As informações sobre as amostras de realização dos testes também não ficaram claras na maior parte dos estudos, e não há como saber se os testes índice e padrão foram realizados na mesma amostra ou em amostras diferentes. Quando o estudo é explícito sobre ter utilizado amostras de diferentes momentos, não fica claro qual foi o tempo entre a obtenção das amostras. Além disso, em alguns estudos, os participantes não pararam de tomar a enzima no teste de gordura fecal, o que é um interferente no teste.

Há de se considerar que podem existir limitações nas estratégias adotadas pelos pareceristas, embora tenha-se adotado uma estratégia de busca ampla. As buscas não foram restritas para linguagem ou ano de publicação, o que por um lado gera sensibilidade, mas por outro, pode atuar como um fator de confusão pois os estudos muitas vezes não explicitam potenciais melhorias nas tecnologias utilizadas ao longo dos anos. Vale ressaltar que a análise de subgrupos na meta-análise foi realizada para os principais fatores de confusão definidos pelos pareceristas, como idade da população, tipo de anticorpo utilizado nos testes de ELISA e ponto de corte para a estratificação dos participantes. Contudo, não foram realizadas análises de sensibilidade e, mesmo que o método de meta-análise utilizado assumira a existência de heterogeneidade, a síntese de uma medida única a partir de diferentes estudos pode incorporar vieses não previstos ou conhecidos.

As evidências reunidas neste relatório apontam para uma boa acurácia do teste de ELISA para quantificação de EL-1, utilizada no diagnóstico de IPE em pacientes com FC quando o comparador é o teste de gordura fecal. O teste que utiliza anticorpos monoclonais parece ser mais acurado, com base nos resultados. A recomendação dos fabricantes para o ponto de corte de 200µg EL-1/g de fezes para a definição de normalidade ou IPE se confirmou como mais efetiva que o ponto de corte de 100 µg EL-1/g de fezes. Entretanto, a maior parte dos estudos analisou os resultados por ambos os pontos de corte, sugerindo que resultados entre 100 e 200 devem ser cuidadosamente interpretados, com base nas informações clínicas e genótípicas do paciente. Existe literatura ⁽¹⁶⁾ e guias internacionais ⁽¹⁷⁾ que indicam utilizar o ponto de corte de 100 µg EL-1/g de fezes. Nos dois estudos em que pacientes com menos de um ano de idade foram analisados ^(6,12), a maior parte destes pacientes tinha genótipo condizente com o desenvolvimento de IP (F508del, em homo ou heterozigose). Como as alterações no teste de elastase provavelmente precedem a esteatorreia, o número de falsos positivos quando se compara o teste de EL-1 com o teste de gordura fecal pode apenas estar refletindo a diferença temporal nas alterações biológicas. Deste ponto de vista, o teste de EL-1 propicia o tratamento enzimático

precoce, evitando problemas de má-absorção em uma fase importante do desenvolvimento infantil. Uma vez que o teste de EL-1 pode ser realizado sem a interrupção do tratamento com a enzima, o teste pode ser repetido posteriormente, na avaliação anual, para a confirmação dos resultados ou avaliação do comprometimento da função pancreática exócrina.

REFERÊNCIAS

1. Saúde. BMD. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.
2. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
3. Brasil. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. In: Saúde Md, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 1 - 118.
4. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC medical research methodology*. 2006;6(1):1-12.
5. Cohen JR, Schall JI, Ittenbach RF, Zemel BS, Stallings VA. Fecal elastase: pancreatic status verification and influence on nutritional status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Apr;40(4):438–44.
6. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig K-H, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb;40(2):199–201.
7. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Feb;34(2):202–7.
8. Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, Grzymislawski M, Krawczynski M, Herzig KH. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2004 Aug;93(8):1042–5.
9. Walkowiak J, Herzig K-H, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):e7.
10. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):322–6.
11. Borowitz D, Lin R, Baker SS. Comparison of monoclonal and polyclonal ELISAs for fecal elastase in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Feb;44(2):219–23.

12. Kent DS, Remer T, Blumenthal C, Hunt S, Simonds S, Egert S, et al. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test and Fecal Elastase as an Indirect Pancreatic Function Test in Cystic Fibrosis Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(5):811–5.
13. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48(3):306–10.
14. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr.* 2002 Jul;141(1):84–90.
15. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2002 Dec;1(4):265–8.
16. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(3):531–46.
17. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557–77.

Análise de custo-efetividade

Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica (AE) do teste de elastase pancreática fecal (EL-1) para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em 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 do teste de EL-1 para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em 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

A literatura avaliada indicou uma correlação boa em termos de acurácia entre os testes de gordura fecal e elastase 1 (EL-1) (a despeito da qualidade da evidência ter sido considerada baixa). Não há, no entanto, evidência, segunda esta, de superioridade de um em relação ao outro neste aspecto.

Ao se comparar o teste de gordura fecal e EL-1, a literatura avaliada nos permite observar que: o teste de EL-1 é mais cômodo, pois não exige um preparo prévio específico à sua realização (o teste de gordura fecal exige uma ingesta específica de gorduras antes de sua realização), tem uma maior conveniência, posto que este teste pode ser realizado sem a interrupção do tratamento com a enzima pancreática exógena, e por fim, tem a vantagem de poder ser utilizado antes do surgimento de sintomas como a esteatorreia, o que permitiria, por exemplo, seu uso logo após o diagnóstico da FC, como uma ferramenta de identificação precoce de casos de IPE (1, 2). O teste de dosagem da gordura fecal, entretanto, continua sendo útil para avaliar a efetividade do tratamento com enzima pancreática, uma vez que o teste de EL-1 não mede a má absorção de gordura.

Considerando estes aspectos foi realizada uma avaliação econômica, a qual visa subsidiar as decisões com o uso adequado de evidências clínicas por meio de uma consideração organizada dos efeitos das alternativas disponíveis, custos de saúde e outros efeitos considerados valiosos (3-7). As evidências devem ser baseadas nos resultados de análises de eficácia e segurança, obtidas de forma sistemática, interpretado de forma adequada (incluindo uma avaliação de sua relevância e potencial para viés) e, então, quando apropriado, sintetizado para fornecer estimativas dos parâmetros-chave, conforme visto anteriormente por meio da revisão sistemática (3, 4, 6, 8-10). Portanto, avaliações econômicas e clínicas não são abordagens alternativas para atingir o mesmo fim, mas complementares (3-5).

A avaliação econômica busca apoiar uma gama de decisões muito diferentes, mas inevitáveis nos cuidados de saúde. O fator chave para a compreensão da avaliação econômica consiste na ponderação quanto à satisfação com a forma que os recursos em saúde estão sendo gastos (3, 5, 6, 11). Nesse sentido, para a avaliação dos custos e efetividade dos exames diagnósticos para definição do diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com fibrose cística, foi elaborado um estudo econômico completo, a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste dossiê, para avaliar o custo-efetividade.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task*

Force Report e Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (11, 12). O Quadro 1 apresenta os aspectos básicos considerados para a elaboração do respectivo modelo, os quais serão abordos de forma detalhada ao longo deste relatório. O modelo foi construído no software *TreeAge Pro 2020, R2, Software TreeAge, Williamstown, MA*; disponível em <http://www.treeage.com>).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	<p>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. Porém um lado não menos relevante da doença é a insuficiência pancreática exócrina, que é acompanhada de manifestações gastrointestinais e tratada com reposição exógena de enzimas pancreáticas.</p> <p>Este modelo foi elaborado com o objetivo de avaliar o teste de gordura fecal (oferecido atualmente pelo SUS) versus o de Elastase fecal no diagnóstico da IPE em pacientes com fibrose cística. Segundo as evidências obtidas para a elaboração deste PTC a acurácia e a segurança destes dois procedimentos na detecção desta doença, neste grupo de pacientes, são semelhantes.</p>
População-alvo	Pacientes com fibrose cística que necessitam de testagem para definição do diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina (IPE).
Localização	Brasil.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde.
Comparadores	Gordura fecal (Van de Kamer) Elastase fecal.
Horizonte temporal	18 anos
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efetividade
Medidas de efetividade	Sensibilidade Especificidade Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Acompanhamento médico; Procedimentos hospitalares; e Exames laboratoriais.
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão para sensibilidade e especificidade seguida por análise de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.
Premissas	Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.

Não foram consideradas probabilidades de complicações e transplante.

4. MÉTODOS

4.1. População alvo

Este documento se refere à avaliação do teste EL-1 no diagnóstico da insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC.

4.2. Intervenção e comparadores

O teste avaliado para incorporação foi a dosagem da elastase pancreática fecal (ELISA, 'tipo' EL-1). Comparado com a dosagem da gordura fecal, este que é atualmente disponível no SUS. Neste modelo, foi considerado como método diagnóstico o teste Van de Kamer por se tratar de uma avaliação quantitativa da gordura fecal, uma vez que o método diagnóstico por Sudan III consiste em uma avaliação qualitativa e pode ser utilizado como teste de triagem, com boa correlação com a dosagem de gordura fecal na investigação da esteatorréia.

4.3. Desfechos – medidas de efetividade

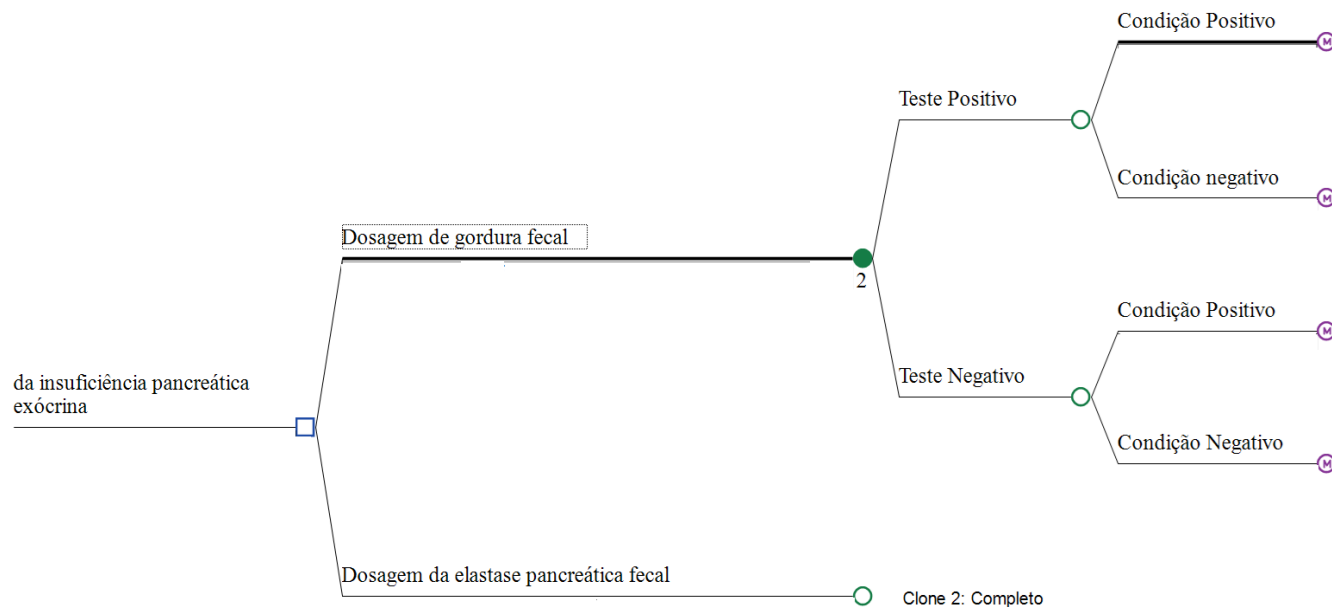
O desfecho intermediário foi definido pela sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos. A escolha destes desfechos se justifica uma vez que o último permanece o padrão ouro para o diagnóstico laboratorial da insuficiência pancreática exócrina em pacientes com fibrose cística. Ademais, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life year - QALY*), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida (13-15).

4.4. Modelo escolhido

O modelo analítico reflete a concepção matemática de como os diferentes tratamentos afetam o curso da doença avaliada e os potenciais efeitos destas intervenções, considerando o período de evolução da condição de saúde analisada (3, 4). Desta forma, o modelo escolhido compreende duas partes complementares, sendo a primeira referente a uma árvore de decisão visando avaliar a sensibilidade e especificidade dos testes e a segunda é realizada por meio de um modelo de Markov que visa acompanhar os pacientes após a realização do exame diagnóstico.

A árvore de decisão é um modelo que fornece uma estrutura lógica para uma decisão e possíveis eventos à medida que desdobrar-se ao longo do tempo (3, 4). Nesse sentido trata-se do modelo ideal para avaliar exames diagnósticos, pois uma vez realizado o diagnóstico positivo ou negativo o paciente não retorna ao período anterior, conforme demonstra a figura 1.

Figura 1. Árvore de decisão.



O modelo de transição de estado são comumente usados e são apropriados para modelar problemas clínicos que envolvem a mudança dos estados de saúde ao longo do tempo, ou quando o momento dos eventos é importante (3, 4). Modelos de transição de estado que simulam simultaneamente uma coorte, também conhecidos como modelos de Markov, são uma ferramenta conveniente para calcular os custos de vida e expectativa de vida ajustada pela qualidade (3, 4). Desta forma, após a realização do exame diagnóstico foram criados quatro modelos de Markov, sendo um para os diagnosticados como verdadeiro positivo e falso positivo (Figura 2), verdadeiro negativo e falso negativo (Figura 3).

Figura 2. Modelo de markov – diagnóstico verdadeiro positivo e falso positivo

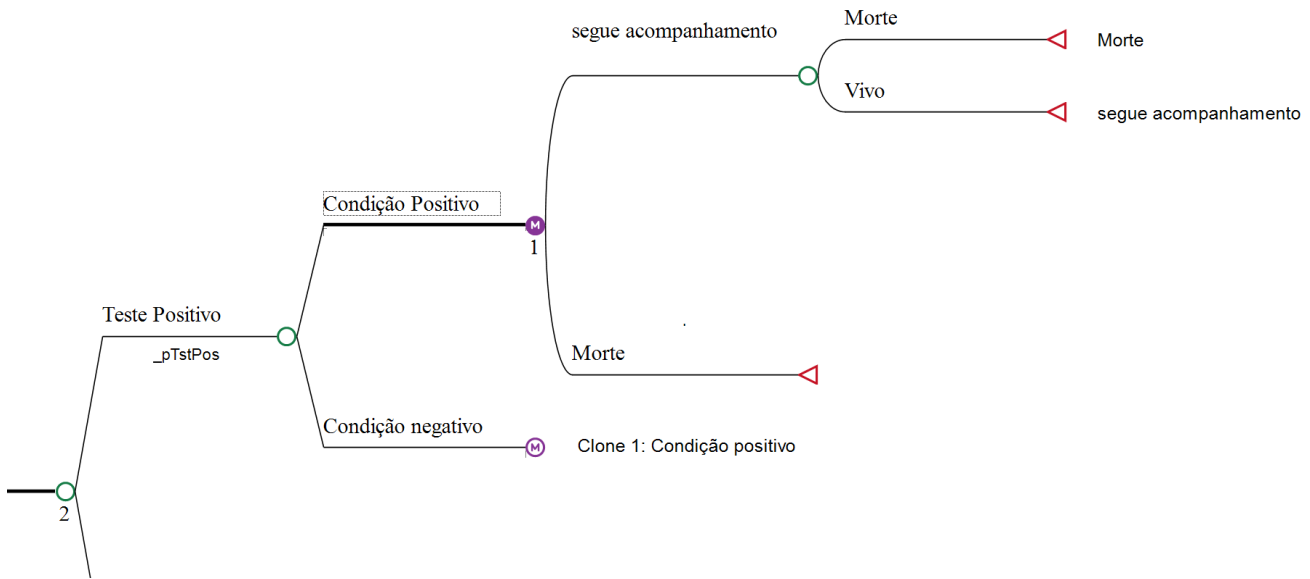
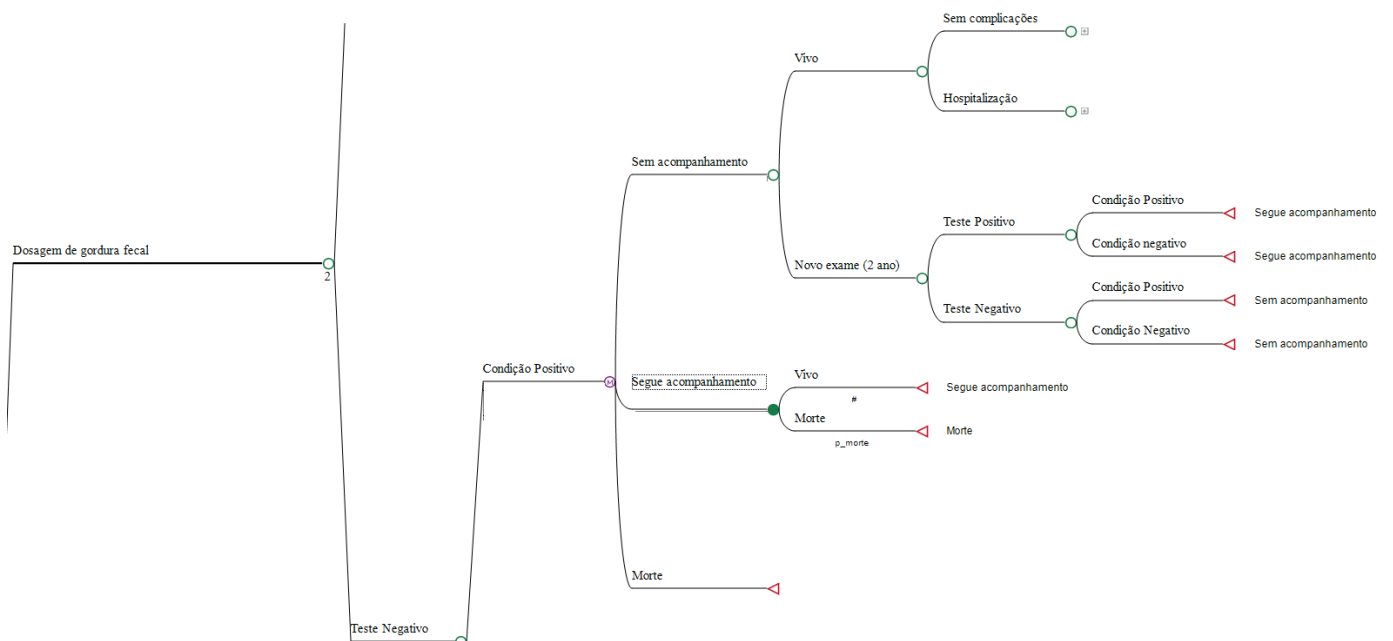
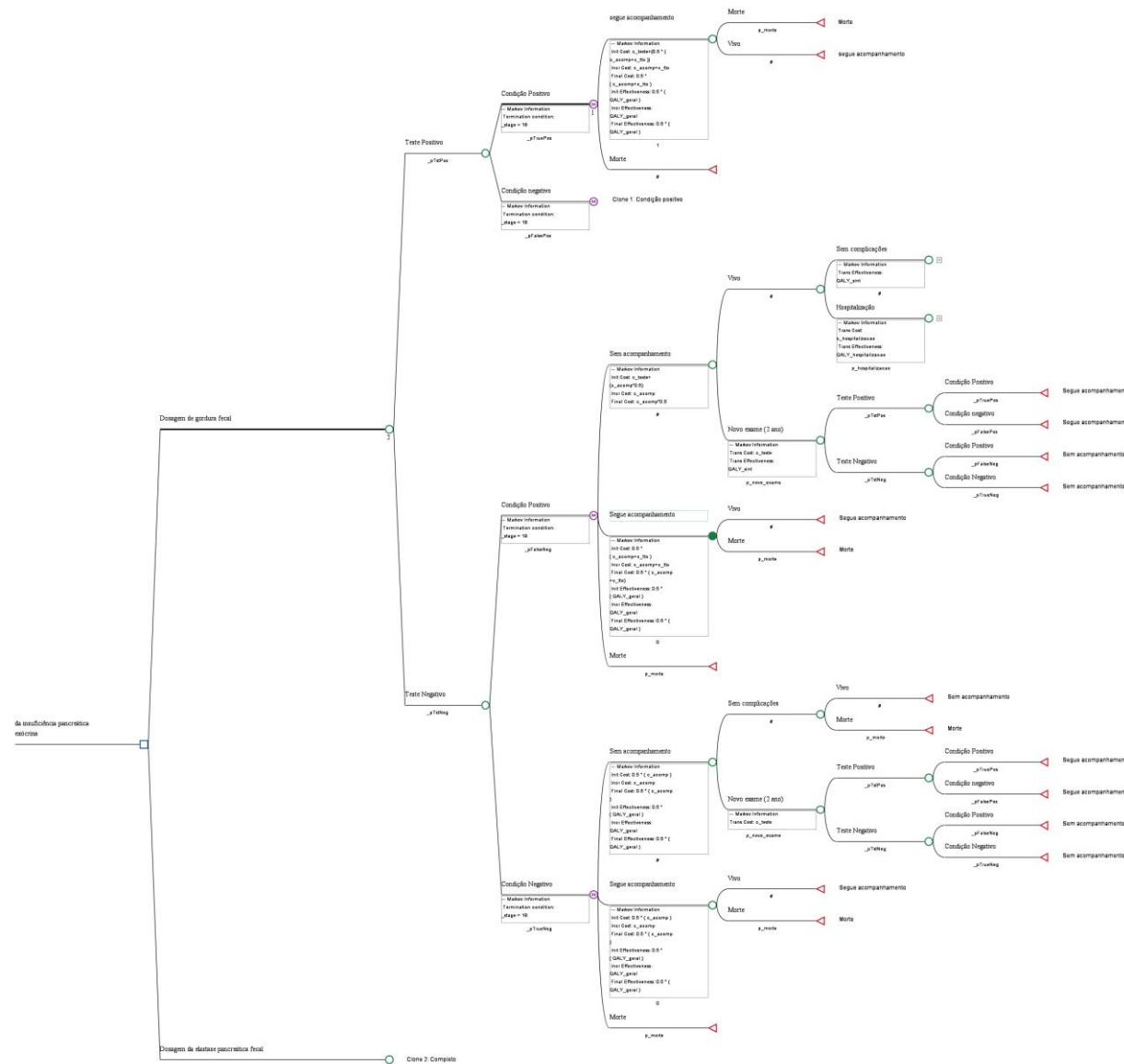


Figura 3. Modelo de markov – diagnóstico verdadeiro negativo e falso negativo



Desta forma os modelos de árvore de decisão e Markov foram consolidados e fazem parte de um modelo único capaz de acompanhar a evolução dos pacientes após a realização de exame diagnóstico pelo período de 10 anos conforme estipulado na análise. A figura 4 demonstra o modelo completo.

Figura 4. Modelo completo.



4.5. Horizonte temporal

Foi considerado como horizonte temporal o período de 18 anos após a realização do primeiro teste, o qual será realizado no primeiro ano de vida do paciente. Desta forma, o horizonte temporal compreende o período de 0 a 18 anos de idade do paciente.

4.6. Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e efetividade (10).

4.7. Efeitos

A efetividade do diagnóstico para FC considerou a sensibilidade, especificidade e prevalência desta patologia no grupo de risco, de modo a calcular a probabilidade do teste negativo², probabilidade do teste positivo³, probabilidade de falso negativo⁴, probabilidade do falso positivo⁵, probabilidade do verdadeiro negativo⁶ e probabilidade do verdadeiro positivo⁷. Os dados de sensibilidade e especificidade podem ser observados no Quadro 2. Os dados de sensibilidade e especificidade da dosagem de gordura fecal foi considerado com base em premissa dos autores dos estudos originais incluídos na revisão por ser o exame comparador e padrão ouro. A prevalência de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com FC foi considerada de 50% e para a análise de sensibilidade esta variabilidade foi estimada de 50 a 70%.

Quadro 2. Dados de sensibilidade e especificidade.

Variável	Média	Intervalo de confiança de 95%	Distribuição	Referência
Dosagem de gordura fecal				
Sensibilidade	1,00	0,99 – 1,00	Lognormal	Revisão sistemática – Anexo 1
Especificidade	1,00	0,99 – 1,00	Lognormal	Revisão sistemática – Anexo 1
Dosagem da EL-1				
Sensibilidade	0,97	0,96 – 0,98	Lognormal	Revisão sistemática – Anexo 1
Especificidade	0,80	0,76 – 0,84	Lognormal	Revisão sistemática – Anexo 1

Foi utilizado como probabilidade de transição para probabilidade de morte para FC, mortalidade em pacientes hospitalizados e hospitalização, as quais foram ajustados para distribuição conforme o ciclo. A probabilidade de mortalidade da população foi baseada em dados do Registro Brasileiro de FC (16). A probabilidade de mortalidade em pacientes com sintomas foi extraída do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e sintetizada por meio do TABWIN(17) referente ao ano de 2019, na qual foram considerados os dados

² $((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$

³ $((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$

⁴ $(\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) / ((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$

⁵ $((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})) / ((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$

⁶ $((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}) / ((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$

⁷ $(\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) / ((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$

do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) para pacientes com o CID-10 E84.1 (Fibrose cística com manifestações intestinais) e E84.8 (Fibrose cística com outras manifestações), assim foi considerado a prevalência de óbitos frente ao total de internações do respectivo procedimento, para a análise de sensibilidade deste foi adotado uma variação de 10 % considerando presunção dos pesquisados. Os dados de mortalidade foram extraídos do ano de 2019, evitando potenciais vieses na mortalidade devido à pandemia de SARS-Cov-2 e que teve seu primeiro caso no Brasil no ano de 2020 (18).

A ocorrência de hospitalização anual foi baseada em um estudo dos Estados Unidos, o qual estimou o estimar o custo do atendimento para um coorte única de crianças com FC seguida ao longo da infância, e separadamente identificar o custo do atendimento por diferentes fatores de risco de doenças conhecidos no nascimento (19). A utilização dos dados deste modelo se justifica devido à ausência de dados atuais no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. As variáveis de transição estão presentes no Quadro 3.

Quadro 3. Variáveis de transição

Variável	Taxa por ciclo		Distribuição
	Média	Desvio padrão	
Mortalidade geral	0,0158	0,0126	Beta
Mortalidade hospitalização	0,0198	0,0253	Beta
Hospitalização anual	0,4000	0,6100	Beta

4.8. Utilidade

Devido à ausência de valores de qualidade de vida considerando o contexto brasileiro dos pacientes em pacientes com FC com ou sem insuficiência pancreática, o valor da *utility* foi definido como com base em dados de um estudo elaborado por Simpson e colaboradores no qual foi identificado um *utility* de 0,95 (IC 95%: 0,90 – 0,95) para pacientes assintomáticos, 0,75 (IC 95%: 0,65 – 0,95) para sintomáticos e 0,68 (IC 95%: 0,58 – 0,78) para sintomas graves (20). O referido estudo foi realizado considerando o cenário do Reino Unido e teve como objetivo explorar a relação custo-eficácia da adição de rastreamento de FC a um programa de rastreamento neonatal de rotina existente para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. Durante a realização da análise de sensibilidade probabilística o valor da *utility* foi alterado conforme distribuição beta.

4.9. Perspectiva

SUS.

4.10. Limiar de disposição a pagar

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

4.11. Custos

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores utilizados neste relatório estão em real. O custo direto relacionado a consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP).

O teste de quantificação da EL-1 não possui preço registrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), assim como foi feita uma busca à procura de uma codificação na base conjunta do Catálogo de Materiais e Serviços (CATMAT e CATSER) do Comprasnet do Ministério da Economia (7), tendo sido identificado apenas um código com o termo elastase. Foram feitas buscas nas bases do SIASG usando o código encontrado e variações dos termos 'elastase pancreática fecal' sem sucesso. Desta forma, foram acessados pregões eletrônicos (http://comprasnet.gov.br/aceso.asp?url=/ConsultaLicitacoes/ConsLicitacao_Filtro.asp) para Contratação de empresa especializada em Exames Anátomo-Patológicos. Assim foi acessado o pregão eletrônico Nº 00045/2020, UASG Nº 155902 do Complexo Hospitalar Universitário da UFPR, homologado em 09 de novembro de 2020, referente à Contratação de empresa para a prestação de serviços de laboratório clínico externo, para a realização de exames que não são executados pela Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do CHC, disponível em <https://preguinho.ifrn.edu.br/?uasg=155902&pregao=452020>. Foi considerado o respectivo pregão devido a data de publicação mais recente e apresentar o teste EL-1. O custo por exame foi dividido do valor total do item de contrato pela quantidade de exames realizados, no entanto, não há descrição detalhada de qual metodologia de teste foi realizada, na análise de sensibilidade foi considerado uma variação de 30%.

Foram considerados para o acompanhamento a consulta médica, tratamento fisioterapia e acompanhamento nutricional, o qual será realizado em todos os pacientes independente do diagnóstico da insuficiência pancreática exócrina (21). Após o diagnóstico confirmatório de insuficiência pancreática é adicionado o

uso de pancreatina diária considerando uma dose inicial de 1 comprimido diário de 25.000 UI e na análise de sensibilidade a dosagem mínima foi de 1 comprimido diário de 10.000 UI e máxima de 3 comprimidos de 25.000 UI.

O custo de hospitalização foi avaliado considerando dados extraídos do DATASUS e sintetizada por meio do TABWIN referente ao ano de 2019, na qual foram considerados os dados Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) para pacientes com o CID-10 E84.1 (Fibrose cística com manifestações intestinais) e E84.8 (Fibrose cística com outras manifestações) até 18 anos.

Quadro 4. Custos de acompanhamento.

Variável	Frequência	Custo unitário (R\$)	Custo ciclo	Custo total máximo	Distribuição	Código SIGTAP
Exames diagnósticos*						
Dosagem de gordura fecal	Por exame	3,04	3,04	3,04	Uniforme	02.02.04.002-0
Dosagem da EL-1	Por exame	123,27	123,27	160,25	Uniforme	Pregão eletrônico
Acompanhamento				1.186,00		
Consulta médica	A cada 3 meses	10,00	40,00	40,00	NA	03.01.01.007-2
Tratamento fisioterápico	Semanal	4,67	448,32	1120,80	Uniforme	03.02.04.002-1
Nutricionista	A cada 3 meses	6,30	25,20	25,20	NA	03.01.01.004-8
Insuficiência pancreática			358,68	2.119,14		
Pancreatina 10000 UI por capsula	Diário	0,98			NA	06.04.58.001-0
Pancreatina 25000 UI por capsula	Diário	1,93			NA	06.04.58.002-9
Complicações						
Hospitalização	Por evento	3591,78	3591,78	4592.1**	Uniforme	Tabwin

*Utilizado somente no primeiro e segundo ciclos. ** desvio padrão

4.12. Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade devem variar sistematicamente o valor de uma variável para avaliar seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os dados relacionados aos dados clínicos para avaliar o impacto em conjunto com os custos (3, 4).

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos) (3, 4). Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmado o vigor do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais (3, 4).

A análise de sensibilidade determinística (DAS) univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele (4). Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) - Método de Monte Carlo (MMC) - foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 10.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas (4). Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

4.13. A análise Pós-PSA apresenta os resultados da ACE com base nos dados da PSA por meio das medidas de tendência central (média) do custo e efetividade. Esta análise busca complementar e facilitar a comparação dos dados do cenário base de custo-efetividade com os resultados oriundos da PSA (4).

4.14. Pressupostos do modelo

- Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.

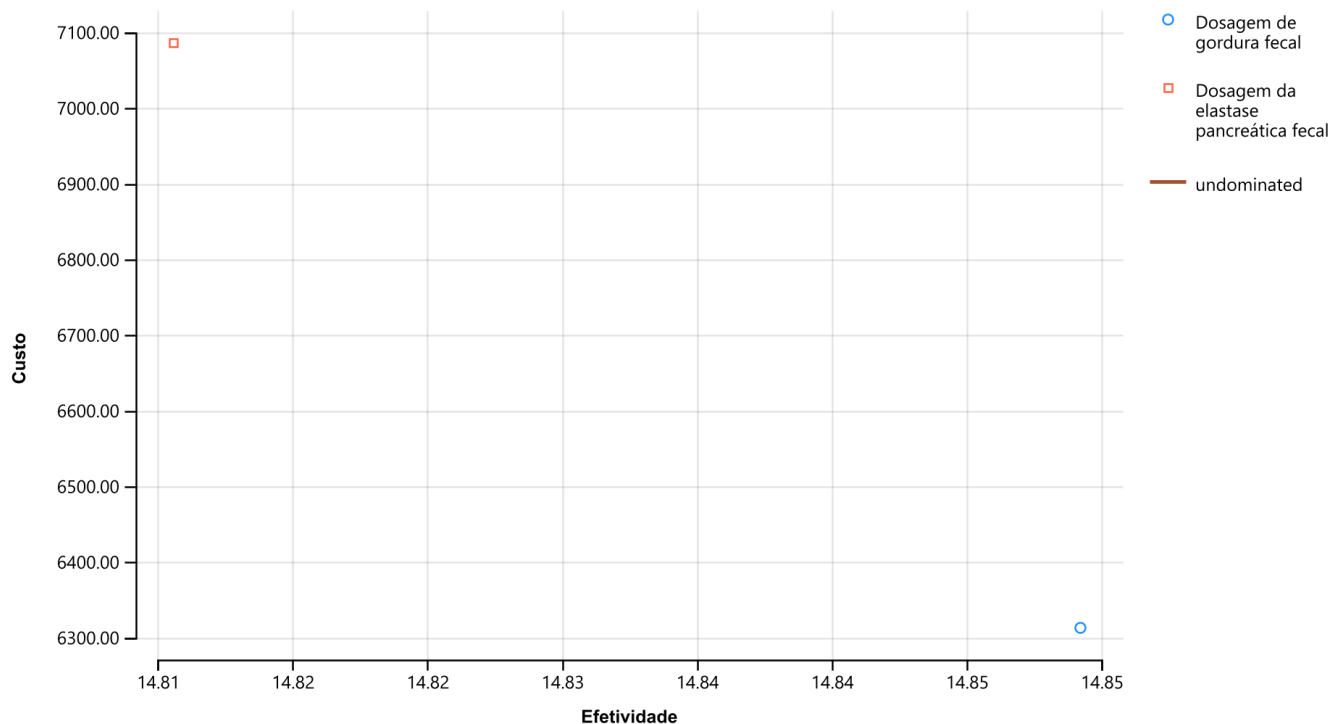
- Não foram consideradas probabilidades de complicações e transplante.

5. RESULTADOS

5.1. Cenário Base

A análise demonstrou que a realização do exame diagnóstico de gordura fecal apresentou o menor custo (R\$ 6.313,45) e maior efetividade (14,85 *Quality-adjusted life year* [QALY]). O teste de EL-1, em contrapartida, apresentou maior custo e menor efetividade (Figura 5).

Figura 5. Análise de custo-efetividade.



A análise de custo-efetividade demonstrou, que ao comparar as intervenções diagnósticas, o teste com EL-1 se mostrou mais custoso e menos efetivo em comparação as estratégias diagnósticas do SUS (dosagem de gordura fecal); portanto é uma estratégia DOMINADA, para qual não se mostra a Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI). O Quadro 5 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os exames diagnósticos avaliados.

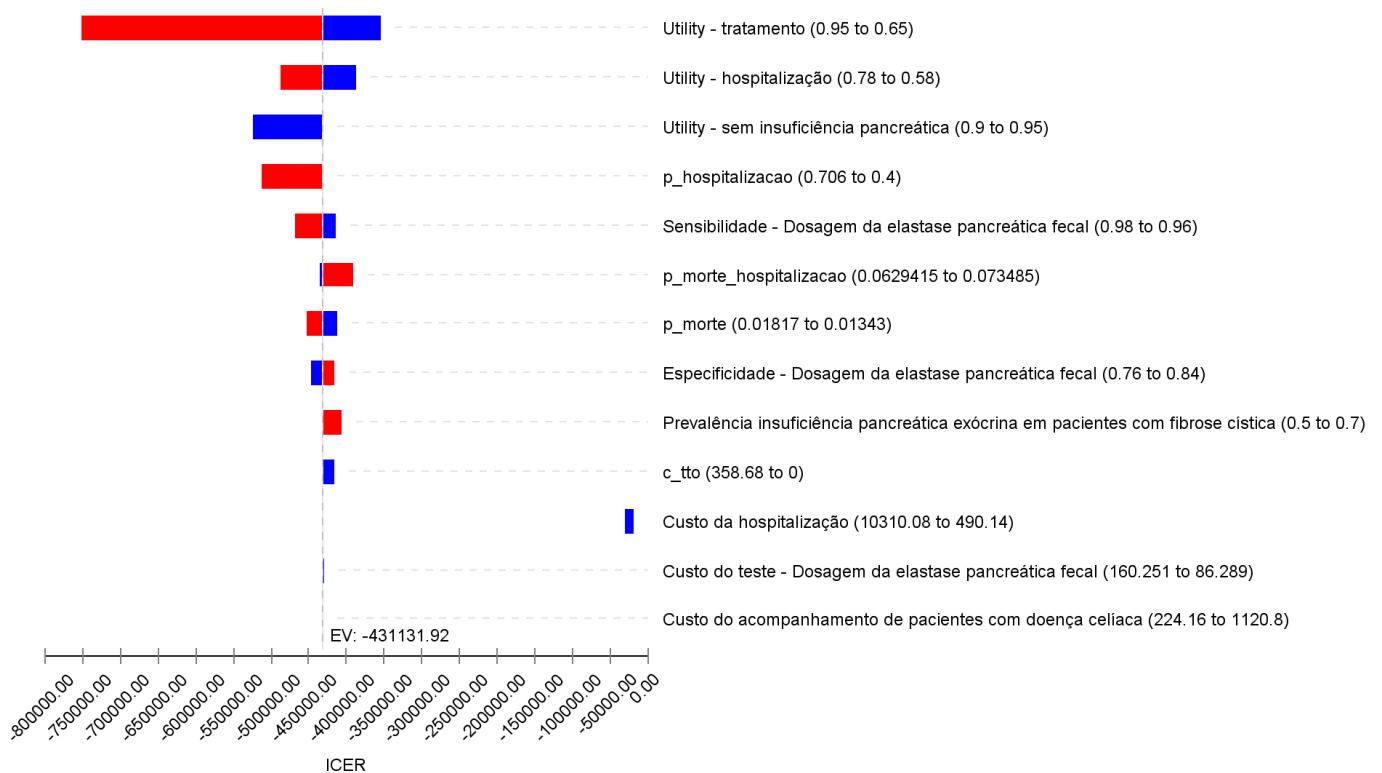
Quadro 5. Análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Dosagem de gordura fecal	6.313,45		14,85			425,17	Não dominado
Dosagem da EL-1	7.085,41	771,96	14,82	-0,03	-22.963,77	478,24	Dominado

5.2. DSA

O diagrama de tornado para RCEI demonstrou que os valores de *utility* e probabilidade de hospitalização foram as variáveis que mais impactaram no modelo (**Erro! Fonte de referência não encontrada. 6Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Figura 6. Diagrama de tornado para RCEI.

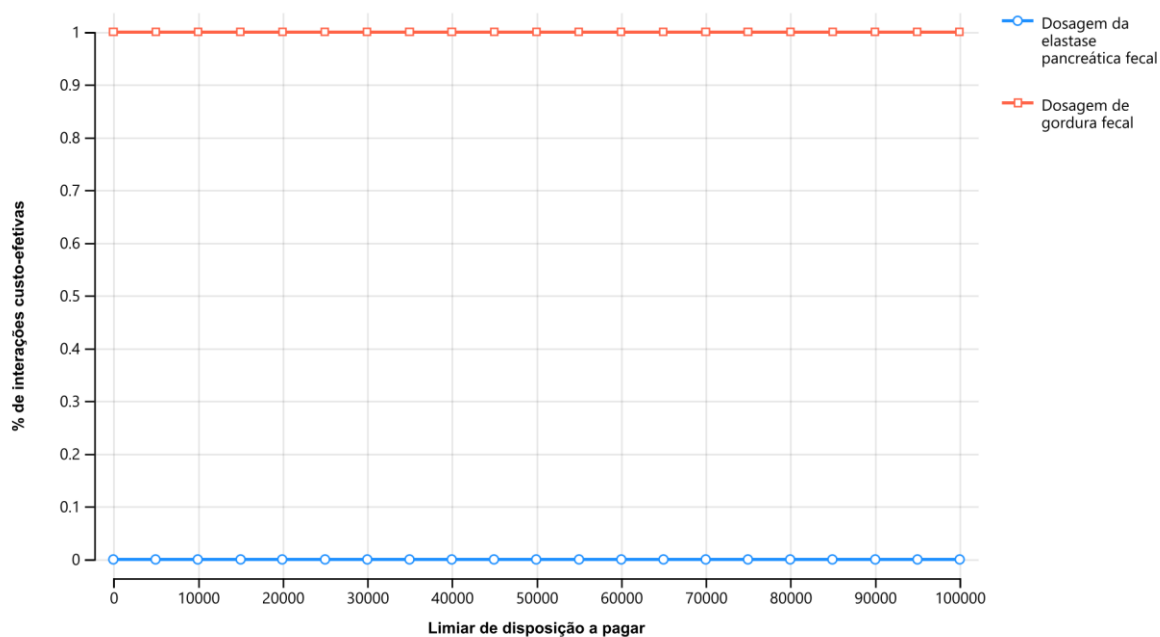


5.3.PSA

O MMC DEMONSTROU QUE APÓS 10.000 SIMULAÇÕES DAS VARIÁVEIS O DIAGNÓSTICO REALIZADO PELA DOSAGEM DE GORDURA FECAL FOI A MELHOR TERAPIA DE ESCOLHA (Figura 7. Curva de aceitabilidade conforme diferentes limiares de disposição a pagar.

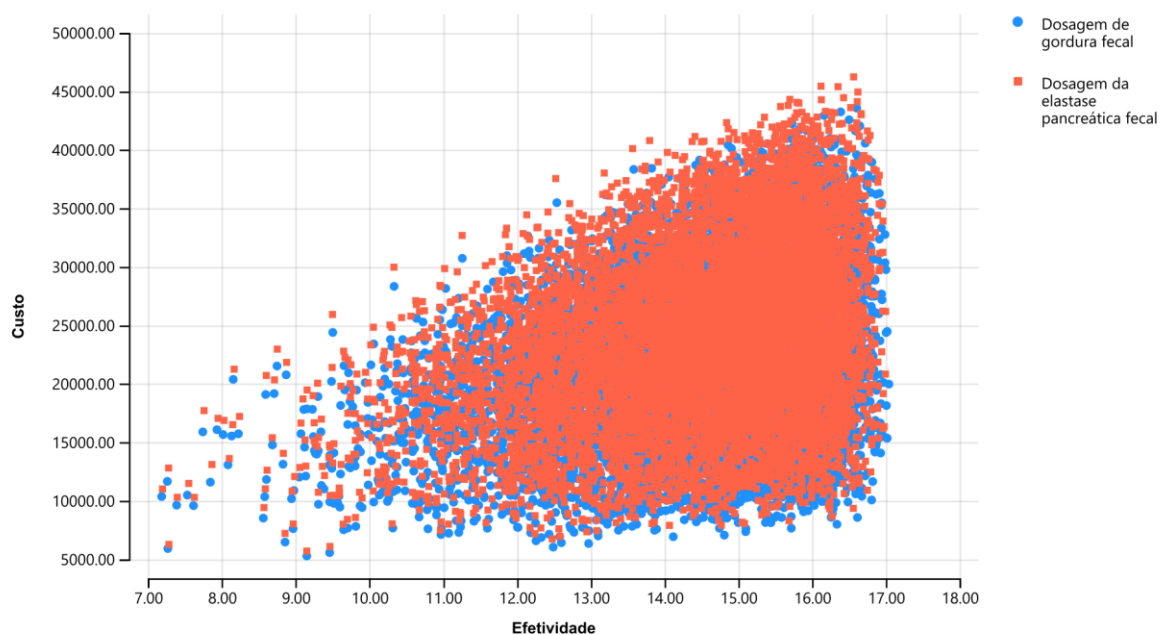
).

Figura 7. Curva de aceitabilidade conforme diferentes limiares de disposição a pagar.



As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na **Figura 8.**, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo do Monte Carlo.

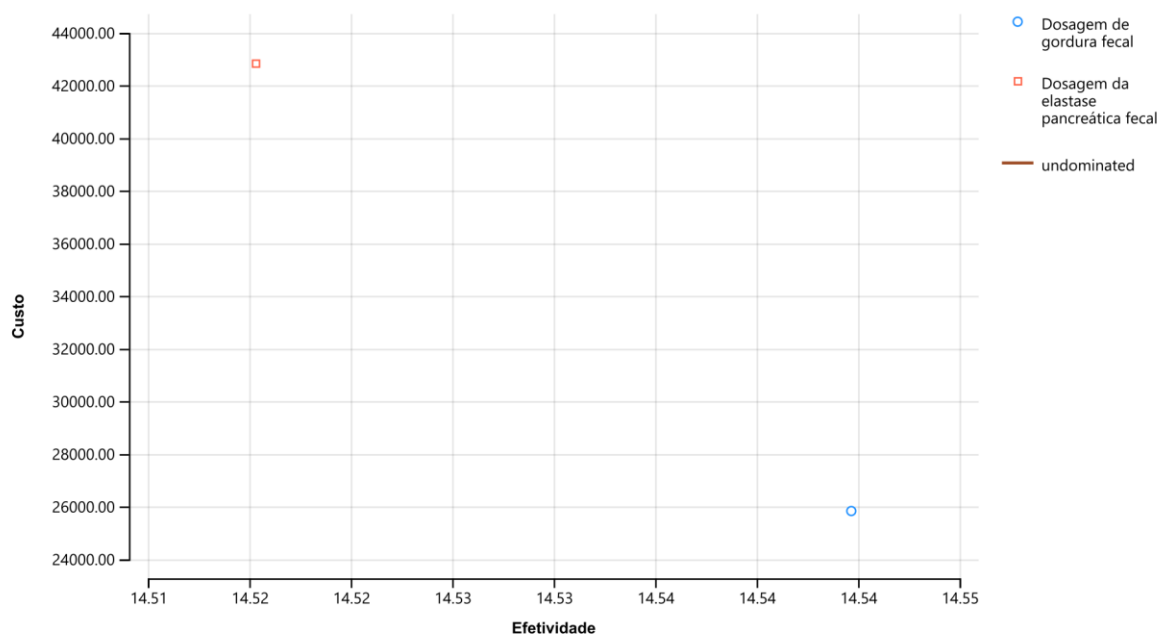
Figura 8. *Scatter plot* de custo-efetividade.



5.4. Pós PSA

A análise de sensibilidade determinística demonstrou a realização do exame diagnóstico de gordura fecal apresentou o menor custo (R\$ 25.826,17) e maior efetividade (14,54 QALY). A dosagem EL-1 apresentou maior custo e menor efetividade (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Análise de custo-efetividade – QALY



A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao diagnóstico de gordura fecal os demais exames diagnósticos apresentaram RCEI negativa devido a maior custo e menor efetividade. O Quadro 6 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os exames diagnósticos avaliados.

Quadro 6. Análise de custo-efetividade pós PSA.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Dosagem de gordura fecal	25.826,17		14,54			1.775,64	Não dominado
Dosagem da EL-1	42.822,98	16.996,82	14,52	-0,03	-579.330,72	2.950,19	Dominado

6. LIMITAÇÕES

A análise de custo-efetividade por si só apresenta limitações, pois quase sempre inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso, mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade foram oriundas da revisão sistemática e, por sua vez, as medidas de transição (mortalidade) são oriundas de estudos originais não utilizados na revisão sistemática e suposições dos autores. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando os dados de sensibilidade, especificidade e prevalência de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com fibrose cística. O *utility* utilizado foi proveniente de outro estudo, o qual foi calculado considerando a prevalências dos sintomas de fibrose cística e pode apresentar alteração dos valores se estivesse disponível um *utility* no contexto do Brasil. A utilização do custo proveniente de pregão para o novo exame diagnóstico pode sub ou superestimar o valor da análise de custo-efetividade, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados.

Considerando a perspectiva do SUS os custos de aquisição dos exames diagnósticos podem sofrer alterações conforme o tipo de aquisição dele (licitação, dispensa de licitação, quantidade de unidade, entre outros) e os custos de acompanhamento difere do custo das instituições que prestam o serviço para o SUS. Nesse sentido, os resultados devem ser interpretados com cautela considerando a totalidade do SUS e não cenários específicos de cada instituição participante deste sistema de saúde.

7. CONCLUSÕES

Os resultados da análise de custo-efetividade, avaliando ambos os testes diagnósticos, mostrou que o custo com o uso do teste de EL-1 é superior ao custo do teste de dosagem de gordura fecal, atualmente disponível no SUS, além de ter acurácia semelhante e menor efetividade, quando consideradas as possíveis evoluções do ciclo da doença pós testagem.

A adoção do teste de EL-1, representa um acréscimo de custo em torno de 120 reais por paciente testado (considerando-se apenas o valor do teste em si), com uma acurácia semelhante ao teste de gordura fecal (segundo a literatura avaliada). Porém a possibilidade de uso precoce do teste de EL-1, com a identificação de formas ainda assintomáticas (com dúvida diagnóstica) de IPE em pacientes com FC é um ganho a ser considerado.

8. REFERÊNCIAS

1. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(2):199-201.
2. Athanazio RA, Silva Filho L, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy E, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2017;43(3):219-45.
3. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. *Cost-effectiveness in health and medicine*: Oxford University Press; 2016.
4. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press; 2015.
5. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*: Oup Oxford; 2006.
6. Muennig P, Bounthavong M. *Cost-effectiveness analysis in health: a practical approach*: John Wiley & Sons; 2016.
7. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(2):231-50.
8. Santos WMD, Secoli SR, Püschel VAdA. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2018;26.
9. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;10:Ed000142.
10. Brasil. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
11. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 2ª Edição ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

12. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(2):231-50.
13. Feng X, Kim DD, Cohen JT, Neumann PJ, Ollendorf DA. Using QALYs versus DALYs to measure cost-effectiveness: How much does it matter? *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(2):96-103.
14. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: The Basics. *Value in Health*. 2009;12(s1):S5-S9.
15. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. 2010;96:5-21.
16. Filho LVRFdS, Reis FJC, Maróstica PJC, Athanazio RA, Damaceno N, Hira AY, et al. The Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry 2017. 2017.
17. Saúde Md. Tabwin [Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805>].
18. Marinho PRD, Cordeiro GM, Coelho HFC, Brandão SCS. Covid-19 in Brazil: A sad scenario. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;58:51-4.
19. Levy JF, Rosenberg MA, Farrell PM. Innovative assessment of inpatient and pulmonary drug costs for children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(12):1295-303.
20. Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, et al. The cost-effectiveness of neonatal screening for Cystic Fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2005;3(1):8.
21. Ministério da Saúde Sdaás, Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. 2021.

ANEXO 3 –IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário Incremental

Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) do teste de elastase pancreática fecal (EL-1) para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em 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 elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências orçamentárias do teste de EL-1 para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em 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

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da incorporação (AIO) do teste de elastase pancreática fecal, do tipo EL-1. Um modelo estático foi construído no software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA).

4. MÉTODOS

A AIO foi realizada com base na incorporação do teste de EL-1 para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* and the *International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)* (1) e da diretriz metodológica de AIO do Ministério da Saúde (2).

4.1. População

A população foi estimada com base em dados epidemiológicos. Inicialmente foi considerado número de nascido vivos no Brasil, por meio de dados obtidos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) referente ao período de 2010 a 2020 de forma a realizar uma previsão linear de nascimentos para o período de 2021 a 2026 (3). Mediante a estimativa de nascido vivos foi calculada a taxa de incidência 1:7.576 nascidos vivos com FC, por dados brasileiros do estudo elaborado por Raskin e colaboradores (4).

Quadro 1. Estimativa da população elegível.

Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Estimativa nascidos vivos	2.920.099	2.920.683	2.921.267	2.921.851	2.922.435
Nascidos vivos com FC	385	386	386	386	386

Considerando que 50% dos pacientes com diagnóstico de FC ao nascer teriam insuficiência pancreática exócrina (IPE) e ao final de um ano pouco mais de 70% já teriam manifestações de IPE (5), considerou-se que todos aqueles com novo diagnóstico de FC (nascidos vivos com FC) fariam uma vez o teste diagnóstico e metade destes o repetiria o exame diagnóstico no ano seguinte (por serem inicialmente negativos).

4.2. Dinâmica de mercado (*Market Share*)

O *market share* considerando o diagnóstico atual e o alternativo para IPE em pacientes com FC foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia, considerando estimativas propostas pelo grupo elaborador, ou seja, de forma arbitrária. Adicionalmente, foram considerados três cenários alternativos. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análises de cenário.

Os cenários foram avaliados em difusão conservadora e otimista. A difusão conservadora considera a incorporação do novo tratamento em 5% no primeiro a com incremento anual de 5% na população elegível, finalizando ao longo dos 5 anos com 25% dos tratamentos realizados. A difusão otimista considera uma incorporação de 100% no primeiro ano e a manutenção desta difusão ao longo dos anos. Nos cenários alternativos considerou-se: no primeiro ano, da introdução do novo teste a taxa de pessoas atendidas por este seriam 10%, 30% e 60%. Com um incremento anual de 10% em cinco anos as taxas de *market share* ocupadas por este seriam: 50%, 70% e 100%.

Quadro 2. Dinâmica de mercado.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
Diagnóstico atual	100%	100%	100%	100%	100%
Diagnóstico alternativo	0%	0%	0%	0%	0%
Difusão conservadora					
Diagnóstico atual	95%	90%	85%	80%	75%
Diagnóstico alternativo	5%	10%	15%	20%	25%
Difusão otimista					
Diagnóstico atual	0%	0%	0%	0%	0%
Diagnóstico alternativo	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo 1					
Diagnóstico atual	90%	80%	70%	60%	50%
Diagnóstico alternativo	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário alternativo 2					
Diagnóstico atual	70%	60%	50%	40%	30%
Diagnóstico alternativo	30%	40%	50%	60%	70%
Cenário alternativo 3					

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Diagnóstico atual	40%	30%	20%	10%	0%
Diagnóstico alternativo	60%	70%	80%	90%	100%

4.3. Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de cinco anos, a contar de 2022.

4.4. Perspectiva

Perspectiva do SUS.

4.5. Comparadores

O teste avaliado para incorporação foi a dosagem da elastase pancreática fecal (ELISA, 'tipo' EL-1), sendo comparado com a dosagem da gordura fecal, disponível no SUS. Neste modelo, foi considerado como método diagnóstico o teste Van de Kamer por se tratar de uma avaliação quantitativa da gordura fecal, uma vez que o método diagnóstico por Sudan III consiste em uma avaliação qualitativa e pode ser utilizado como teste de triagem, com boa correlação com a dosagem de gordura fecal na investigação da esteatorréia.

4.6. Custos

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores utilizados neste relatório estão em Real. O custo direto relacionado a dosagem da gordura fecal teve como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP) por meio do código 02.02.04.002-0.

O teste de quantificação da EL-1 não possui preço registrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), assim como foi feita uma busca à procura de uma codificação na base conjunta do Catálogo de Materiais e Serviços (CATMAT e CATSER) do Comprasnet do Ministério da Economia, tendo sido identificado apenas um código com o termo elastase ou EL-1. Foram feitas buscas nas bases do SIASG usando o código encontrado e variações dos termos 'elastase pancreática fecal' sem sucesso. Desta forma,

foram acessados pregões eletrônicos para Contratação de empresa especializada em Exames Anátomo-Patológicos. Assim foi acessado o pregão eletrônico Nº 00045/2020, UASG Nº 155902 do Complexo Hospitalar Universitário da UFPR, homologado em 09 de novembro de 2020, referente à Contratação de empresa para a prestação de serviços de laboratório clínico externo, para a realização de exames que não são executados pela Unidade de Laboratório de Análises Clínicas (ULAC) do CHC, disponível em <https://preguinho.ifrn.edu.br/?uasg=155902&pregao=452020>. Foi considerado o respectivo pregão devido a data de publicação mais recente e apresentar o teste EL-1.

Quadro 3. Custo dos exames diagnósticos.

Variável	Frequência	Custo unitário (R\$)
Exames diagnósticos*		
Dosagem de gordura fecal	Por exame	3,04
Dosagem da EL-1	Por exame	123,27

4.7. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos). Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmada a robustez do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais (6-9).

A análise de sensibilidade univariada (DAS) foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto do *market share*, custo e ocorrência de eventos adversos graves no resultado do impacto orçamentário. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele (6, 7).

Desta forma foi considerada a alteração 30%, considerando suposição dos autores, para acréscimo e redução da população elegível e o custo do diagnóstico da dosagem da EL-1.

4.8. Suposições do modelo

- Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- As probabilidades de acesso aos exames diagnósticos são idênticas.

5. RESULTADOS

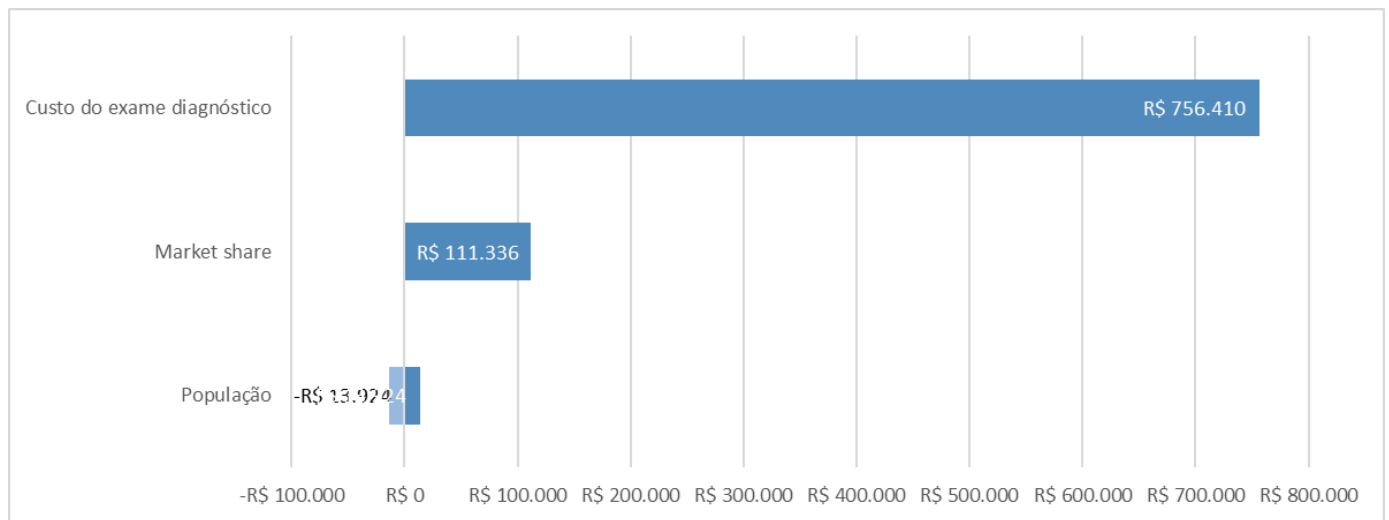
A análise para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do exame diagnóstico dosagem da EL-1 no cenário proposto – considerando a difusão conservadora - foi verificado custo adicional de R\$ 46.412 e na difusão otimista foi de R\$ 324.693. Nas difusões da alternativa 1, 2 e 3, verificou-se impacto incremental de R\$ 92.812, R\$ 157.748 e R\$ 255.152, respectivamente, no período de cinco anos (Quadro 4).

Quadro 4. Impacto orçamentário

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	3.485	7.557	11.042	14.523	18.003	54.609
Impacto orçamentário (R\$)	2.314	5.801	9.285	12.765	16.246	46.412
Difusão otimista						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	47.459	71.312	71.373	71.373	71.373	332.891
Impacto orçamentário (R\$)	46.289	69.556	69.616	69.616	69.616	324.693
Cenário alternativo 1						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	5.799	13.355	20.324	27.285	34.246	101.009
Impacto orçamentário (R\$)	4.629	11.599	18.567	25.528	32.489	92.812
Cenário alternativo 2						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	15.057	27.265	34.246	41.208	48.169	165.945
Impacto orçamentário (R\$)	13.887	25.510	32.489	39.451	46.412	157.748
Cenário alternativo 3						
Cenário Atual (R\$)	1.170	1.756	1.757	1.757	1.757	8.197
Cenário Proposto (R\$)	28.944	48.131	55.130	62.092	69.053	263.350
Impacto orçamentário (R\$)	27.773	46.376	53.373	60.334	67.296	255.152

A DSA demonstrou que o custo do exame diagnóstico e dinâmica de *market share* podem elevar em R\$ 756.410 e R\$ 111.336 o impacto orçamentário (Figura 1).

Figura 1. Análise de sensibilidade.



A análise de impacto orçamentário avaliou os custos dos exames diagnósticos, no entanto foram considerados os demais fatores relacionados ao tratamento da doença. Desta forma, esta análise foi realizada de forma conservadora, uma vez que os custos reais podem ser maiores que os apresentados.

As intervenções são baseadas nos dados disponíveis dos estudos de revisão sistemática e análise de custo-efetividade (anexo 1 e anexo 2, respectivamente). Os dados de sensibilidade e especificidade foram utilizados para avaliação do período de tratamento e, desta forma, possuem impacto direto no custo total e estes foram extrapolados do modelo de custo-efetividade, uma vez que os estudos primários possuíam dados imaturos para este desfecho.

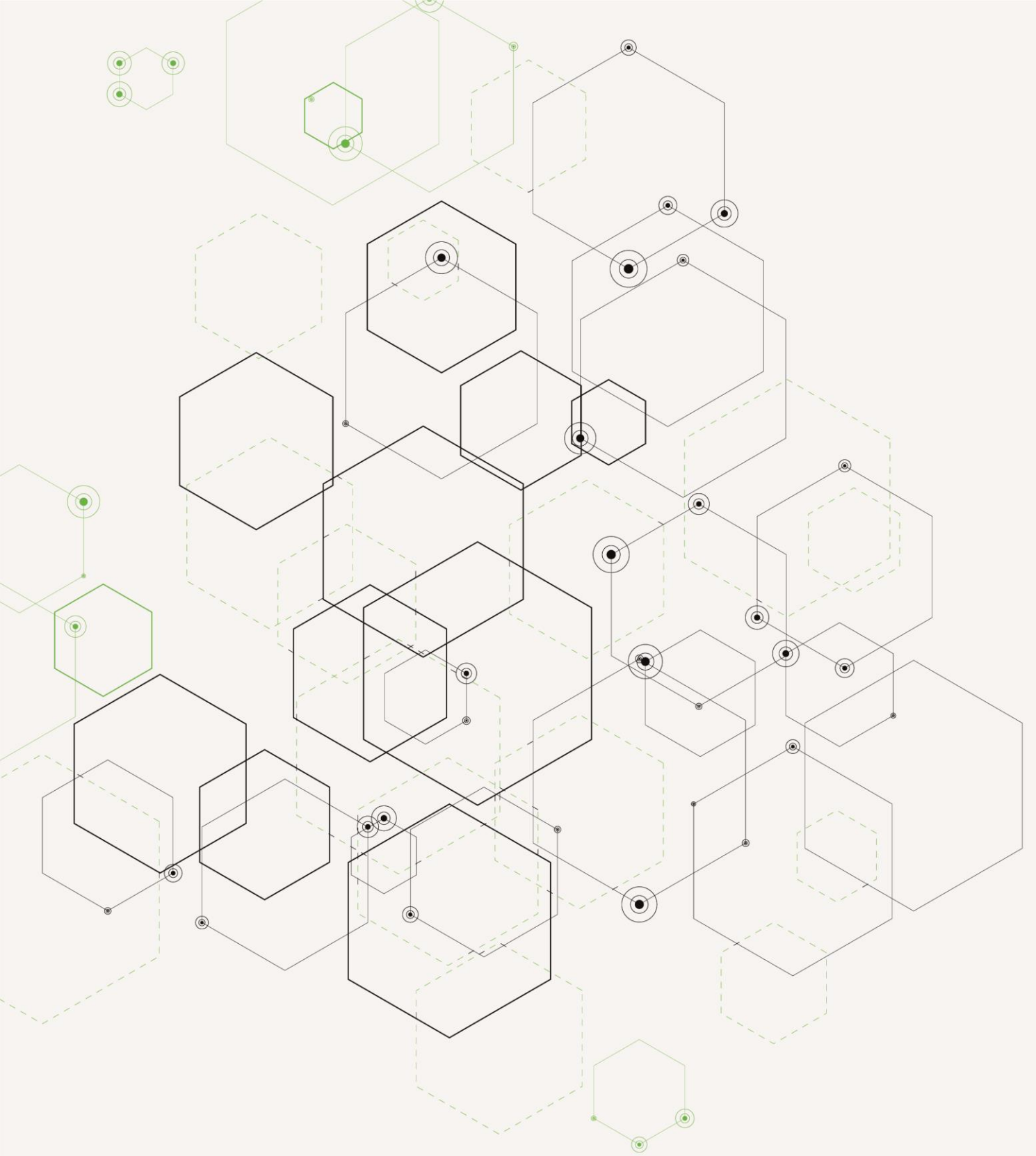
Há incertezas relacionadas às estimativas da população elegível, a qual diz respeito à fidedignidade e precisão de dados epidemiológicos, de registros ou de estudos em geral, essenciais nos cálculos de impacto orçamentário pois estimam aspectos como população de interesse, eventos evitados, mortes, taxas de resposta a intervenções ou tratamentos escolhidos. Ademais, também existem incertezas quanto ao custo do EL-1, uma vez que não foram identificadas compras no BPS, sendo necessário estimá-lo com base no valor de pregão pago a uma empresa de análises anatomopatológicas para realização desse exame.

Considerando o contexto do SUS, mediante a disponibilidade dos respectivos exames diagnósticos, há possibilidade de aumento da população elegível, devido a demanda reprimida, e consequente aumento dos custos do tratamento relacionado ao maior diagnóstico da patologia em questão.

A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação da dosagem da EL-1 da IPE em pacientes com FC, quando comparado ao tratamento atualmente disponível no SUS leva ao incremento mínimo de R\$ 40 mil no período de 5 anos. O aumento significativo está diretamente relacionado ao preço do novo exame diagnóstico que é aproximadamente 40 vezes o valor atualmente utilizado como referência no banco de preços em saúde.

A incorporação do novo exame diagnóstico pode levar à maior facilidade na realização dele, uma vez que não necessita suspensão do tratamento medicamentoso e preparo alimentar que exigem na realização da dosagem de gordura fecal. O exame atualmente disponível possui melhor efetividade diagnóstica e menor custo, conforme observado na AIO. A indicação da incorporação da dosagem da EL-1 seria relevante para pacientes com impossibilidade de realizar o preparo para a dosagem de gordura fecal.

1. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1033-9.
2. Saúde. BMD. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.
3. Saúde Md. Tabwin [Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805>].
4. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, 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;7(1):15-22.
5. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2005;40(2):199-201.
6. Borgonovo E. From Infinitesimal to Finite Changes: Generalized Tornado Diagrams. In: Borgonovo E, editor. *Sensitivity Analysis: An Introduction for the Management Scientist.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 57-65.
7. Eschenbach TG. Technical note: Constructing tornado diagrams with spreadsheets. *Engineering Economist.* 2006;51(2):195-204.
8. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes:* Oxford university press; 2015.
9. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2013;16(2):231-50.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**