

**Calprotectina Fecal para Diagnóstico e
Monitoramento da Doença Inflamatória
Intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite
Ulcerativa)**

Parecer técnico-científico

Abril de 2019

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1 CONTEXTO.....	8
1.1 Objetivo do parecer	8
1.2 Motivação.....	8
2 Problema de Saúde	9
2.1 Visão geral da doença	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.3 Fisiopatologia	12
2.4 Classificação	12
2.5 Impacto da doença.....	14
2.5.1. Qualidade de vida.....	14
2.5.2. Impacto econômico.....	15
2.6 Diagnóstico.....	16
2.7 Abordagem terapêutica	18
Biomarcadores nas doenças inflamatórias intestinais.....	23
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	25
3.1 Características técnicas	26
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	27
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	28
5.1 Questão do Estudo	28
5.1.1. Teste índice	28
5.1.2. População	28
5.1.3. Padrão de referência	28
5.2 Estratégia de busca	29
5.2.1. Fontes de dados	29
5.2.2. Vocabulário controlado.....	29
5.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	32
5.5 Critérios de qualidade	32
5.6 Resultados da busca realizada – Evidências Clínicas.....	33
5.6.1. Seleção dos artigos.....	33
5.6.2. Resumo das principais características e limitações dos estudos incluídos.....	35
5.6.3. Análise da qualidade da evidência	38
5.6.4. Descrição dos estudos selecionados	38
Revisões sistemáticas incluindo indivíduos de qualquer faixa etária	38
Revisões sistemáticas incluindo indivíduos adultos.....	55
Revisões sistemáticas incluindo crianças e adolescentes	66
5.7 Resultados da busca realizada (Estudos econômicos)	67
5.7.1. Seleção dos artigos.....	67
5.7.2. Descrição dos estudos econômicos selecionados.....	68

6	AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	78
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
8	REFERÊNCIAS.....	80
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	87
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (Testes de diagnóstico)</i>	88
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	89
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	96

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anti-TNF	Anti-fator de necrose tumoral
AUC	Área sob a curva
AZA	Azatioprina
BUD	Budesonida
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CDEIS	<i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i>
CF	Calprotectina fecal
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CS	Corticoides
CSA	Ciclosporina A
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbant assay</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MTX	Metotrexato
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa
QPOC	<i>Quantitative point of care test</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCU	Retocolite ulcerativa
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RS	Revisão sistemática
RV	Razão de verossimilhança
SC	Subcutâneo
SEM	Erro padrão da média
SES-CD	<i>Simple endoscopic score for Crohn's disease</i>
SSS	Sistema de Saúde Suplementar
TNF	Fator de necrose tumoral
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
5-ASA	Ácido 5-aminossalicílico (mesalazina)
6-MP	6-mercaptopurina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistemas de classificação Montreal e Paris para doença de Crohn. Adaptado de Levine 2009.....	13
Tabela 2. Medicamentos recomendados para o tratamento de DII. <i>Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases</i> 2010.	19
Tabela 3. Tratamentos indicados para DC e RCU de acordo com gravidade. <i>World Gastroenterology Organization</i> 2015.....	22
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	28
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	30
Tabela 6. Estratégias de busca	31
Tabela 7. Estudos incluídos para análise.....	35
Tabela 8. Classificação da qualidade da evidência por desfecho.....	38
Tabela 9. Estudos que investigaram a correlação entre a concentração da calprotectina fecal e a atividade endoscópica da doença em indivíduos com doença de Crohn. Adaptado de Boon <i>et al</i> , 2015.....	40
Tabela 10. Estudos que investigaram a correlação entre a concentração da calprotectina fecal e a atividade endoscópica da doença em indivíduos com colite ulcerativa. Adaptado de Boon <i>et al</i> , 2015.....	41
Tabela 11. Estudos que investigaram a correlação entre a concentração da calprotectina fecal e a atividade endoscópica da doença em indivíduos com doença de Crohn e colite ulcerativa. Adaptado de Boon <i>et al</i> , 2015.....	42
Tabela 12. Acurácia diagnóstica da calprotectina fecal para doença ativa avaliada por colonoscopia. Adaptado de Mosli <i>et al</i> , 2015.	47
Tabela 13. Valores preditivos da calprotectina fecal com base na probabilidade pré-teste observada na atividade da DII avaliada por colonoscopia. Adaptado de Mosli <i>et al</i> , 2015.	50
Tabela 14. Consequências da análise de sensibilidade e especificidade combinada da calprotectina fecal para os desfechos dos pacientes. Adaptado de van Rhee <i>et al</i> 2010.	54
Tabela 15. Características dos estudos de monitoramento da calprotectina fecal. Adaptado de Heida <i>et al</i> 2017.	56
Tabela 16. Implicações dos resultados dos testes de calprotectina fecal. Adaptado de Heida <i>et al</i> 2017.....	57
Tabela 17. Resultados combinados da calprotectina fecal na avaliação da recorrência no pós-operatório de doença de Crohn. Adaptado de Qiu <i>et al</i> 2015.....	59
Tabela 18. Diferentes grupos. Adaptado de Lin <i>et al</i> 2014.	63
Tabela 19. Diferentes pontos de corte. Adaptado de Lin <i>et al</i> 2014.	65
Tabela 20. Parâmetros de entrada para os modelos de decisão. Adaptado de Yang <i>et al</i> 2014.	73
Tabela 21. Resultados do modelo de custo-efetividade no caso base para cada 100 pacientes suspeitos, segundo faixa etária e modelo. Adaptado de Yang <i>et al</i> 2014.	74
Tabela 22. Custos totais para os respectivos braços de estratégia de teste. Adaptado de Mindemark & Larsson 2012.	77
Tabela 23. Avaliações por agências de avaliação de tecnologia em saúde.	78
Tabela 24. Motivos de exclusão de artigos lidos na íntegra.	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência mundial de (A) doença de Crohn e (B) retocolite ulcerativa. Ng (2018). (9)	10
Figura 2. Prevalência mundial de (A) Doença de Crohn e (B) retocolite ulcerativa. Ng (2018). (9)	11
Figura 3. Fluxo ideal de tratamento do paciente com doença de Crohn.....	23
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos (eficácia e segurança).	34
Figura 5. Gráfico de floresta demonstrando a sensibilidade e a especificidade, média e por estudo, da calprotectina fecal em indivíduos com DII confirmada por colonoscopia, com a respectiva estatística de heterogeneidade. Adaptado de Mosli et al 2015.....	44
Figura 6. Gráfico de floresta demonstrando a sensibilidade e a especificidade, média e por estudo, da calprotectina fecal em indivíduos com retocolite ulcerativa confirmada por colonoscopia, com a respectiva estatística de heterogeneidade. Adaptado de Mosli et al 2015.	44
Figura 7. Gráfico de floresta demonstrando a sensibilidade e a especificidade, média e por estudo, da calprotectina fecal em indivíduos com doença de Crohn confirmada por colonoscopia, com a respectiva estatística de heterogeneidade. Adaptado de Mosli et al 2015.	45
Figura 8. Curva ROC (receiver operating characteristic curve) com regiões preditoras e de confiança sobre o ponto médio de operação de sensibilidade e especificidade para calprotectina. Modificado de Mosli et al 2015.....	48
Figura 9. Gráfico de funil com linha de regressão imposta para estudos de calprotectina fecal na DII. Modificado de Mosli et al 2015.	48
Figura 10. Meta-regressão e análise de subgrupo para fontes de heterogeneidade na calprotectina fecal em estudos de DII. Modificado de Mosli et al 2015.....	49
Figura 11. Gráfico de Fagan para calprotectina fecal, com uma probabilidade de 25% detecção de doença ativa no pré-teste demonstrando diferentes probabilidades pós-teste. Modificado de Mosli et al 2015.....	50
Figura 12. Gráfico de floresta que apresenta a sensibilidade e especificidade do teste de calprotectina fecal no diagnóstico diferencial de DII e doença intestinal não inflamatória. Os gráficos demonstram probabilidades de diagnóstico dos estudos incluídos, IC95% correspondentes, e quadrados com área proporcional ao peso na metanálise. Adaptado de van Rheenen et al 2010.	51
Figura 13. Gráfico ROC (receiver operating characteristic) do teste de calprotectina fecal no diagnóstico diferencial de DII e doença intestinal não inflamatória, com intervalo de confiança de 95% e região de predição de 95% para estudos em adultos e crianças e adolescentes. Adaptado de van Rheenen et al 2010.....	52
Figura 14. Nomograma de Fagan para calprotectina fecal demonstrando a probabilidade pós-teste de DII após resultado anormal (linha superior) e resultado normal (linha inferior) em adultos e crianças e adolescentes. Adaptado de van Rheenen et al 2010.	53
Figura 15. Gráficos de floresta da sensibilidade e especificidade sobre a avaliação da acurácia diagnóstica da calprotectina fecal durante a investigação de suspeita de recorrência avaliada por colonoscopia no pós-operatório de doença de Crohn. Adaptado de van Qiu et al 2015.....	58
Figura 16. Curva ROC da medida sumário. O valor de β 20,25 (95% CI, 21,49 a 0,98; Z=-0,40; P=0,69) foi sugestivo de simetria da curva ROC, e o valor de λ 1,85 com IC 95% (1,06-2,64) foi sugestivo de boa acurácia. Quadrado vermelho sólido: sensibilidade e especificidade	

combinadas; Linha pontilhada marrom: 95% de região credível (intervalo de confiança equivalente bayesiano); linha pontilhada azul, 95% de região de previsão para valores futuros de sensibilidade/especificidade de estudos neste contexto. A área do símbolo é proporcional ao tamanho do estudo. O valor de λ refere-se à capacidade de discriminação no teste de diagnóstico. Adaptado de van Qiu et al 2015.	60
Figura 17. Curva ROC para a utilidade do teste de calprotectina fecal na avaliação da atividade da DII, com ponto de resumo, região de confiança de 95% e região de predição de 95%. Adaptado de Lin et al 2014.	62
Figura 18. Curva ROC para a utilidade do teste de calprotectina fecal FC na avaliação da atividade da colite ulcerativa, com ponto de resumo, região de confiança de 95% e região de predição de 95%. Adaptado de Lin et al 2014.....	62
Figura 19. Curva ROC para a utilidade do teste de calprotectina fecal FC na avaliação da atividade da doença de Crohn, com ponto de resumo, região de confiança de 95% e região de predição de 95%. Adaptado de Lin et al 2014.....	63
Figura 20. Nomograma de Fagan para demonstrar a probabilidade pós-teste de atividade da DII após resultado positivo da calprotectina fecal (linha superior) e resultado negativo da calprotectina fecal (linha inferior). Adaptado de Lin et al 2014.	64
Figura 21. Gráfico de funil para avaliação de viés de publicação. Mostra a correlação entre o logaritmo da Odds ratio de diagnóstico (lnDOR) e o tamanho amostral efetivo. As estimativas dos estudos individuais estão representadas como círculos, com tamanhos proporcionais ao peso do estudo. Adaptado de Lin et al 2014.....	65
Figura 22. Gráfico de floresta com as informações sobre a sensibilidade e a especificidade da calprotectina fecal demonstrada nos estudos individuais. Adptado de Holtman et al 2016.	67
Figura 23. Fluxograma de seleção de estudos (Estudos econômicos).	68
Figura 24. Diagrama esquemático da árvore de decisão para (A) Modelo 1 e (B) Modelo 2. Adaptado de Yang et al 2014.	72
Figura 25. Distribuição dos pacientes na estratégia sequencial de testagem avaliando o uso da calprotectina fecal como um filtro para minimizar colonoscopias desnecessárias pela exclusão de pacientes que provavelmente não têm DII. Adaptado de Mindemark & Larsson 2012.....	76

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Adoção da medida da calprotectina fecal está sendo proposta para a seguinte indicação:

Diagnóstico e monitoramento de doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e retocolite ulcerativa):

Diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de doença de Crohn (DC) ou retocolite ulcerativa (RCU) e monitoramento dos pacientes com DC ou RCU já diagnosticadas, requerendo monitoramento da atividade da doença.

Este parecer tem como objetivo avaliar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a acurácia da medida da calprotectina fecal no diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de DC ou RCU e monitoramento dos pacientes com DC ou RCU já diagnosticadas, requerendo monitoramento da atividade da doença.

1.2 Motivação

Para o alcance dos melhores resultados no tratamento de pacientes com DC, é necessária a realização de uma intervenção precoce, do monitoramento do tratamento com um controle rigoroso, existência de um tratamento individualizado e um tratamento com metas (*treat to target*), que é estabelecido através de um monitoramento contínuo da atividade da doença e modificando o tratamento até a meta ser atingida.

A colonoscopia é considerada o padrão ouro no diagnóstico e monitoramento de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII). É um exame invasivo, com custos elevados, que apresentam riscos relacionados ao procedimento anestésico, sangramento e perfuração intestinal. Além disso, nem sempre é um exame bem aceito pelo paciente. Soma-se a isto a dificuldade de acesso ao exame.

A calprotectina é uma proteína que pode ser utilizada como um marcador da inflamação (1) e uma amostra de material fecal simples é suficiente para a realização do exame. (1,2) Diretrizes internacionais já indicam a sua utilização no diagnóstico e acompanhamento de DII, de forma menos invasiva, mais prática, com menor custo e maior aceitação. (3–6)

Dessa forma, este parecer técnico-científico propõe a utilização da medida da calprotectina fecal, visando reduzir o número de colonoscopias em indivíduos com suspeita clínica de DII ou com DII requerendo monitoramento da atividade da doença.

2 PROBLEMA DE SAÚDE

2.1 Visão geral da doença

As DII são definidas como inflamações intestinais crônicas autoimunes que apresentam diversos cursos clínicos. A inflamação atinge principalmente os intestinos delgado e grosso. As principais doenças do grupo das DII são a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). (7–9) Os principais sintomas das DII são os digestivos, como diarreia, vômito, dor abdominal e presença de sangue nas fezes. A DC se caracteriza por uma inflamação transmural crônica do tubo digestivo, que pode acometer da boca ao ânus de forma segmentar ou salteada, com frequente comprometimento da região ileal ou ileocecal. A RCU acomete a mucosa e, eventualmente, a submucosa dos cólons e reto, além de apresentar distribuição simétrica, ascendente e contínua. (7–9)

As DII não apresentam sinais e sintomas patognomônicos específicos. Por isso, o diagnóstico é feito com base nos achados de sintomas clínicos, exames de imagem (endoscópicos e radiológicos) e histopatológicos. (10,11) A colonoscopia é o principal exame de imagem para diagnóstico e avaliação da gravidade, extensão e distribuição das DII e, junto com exame histopatológico, permite a diferenciação de RCU e DC. (10)

2.2 Epidemiologia

Mundialmente, estima-se que a prevalência de DII gire em torno de 396 casos por 100.000 habitantes. (12)

A incidência e a prevalência das DII variam amplamente de acordo com as regiões, afetando principalmente Estados Unidos e Europa, onde estima-se que aproximadamente 1,5 milhões e 2,5 milhões de pessoas tenham DII, respectivamente. Considerada uma doença dos países ricos ocidentais, vem mudando sua progressão com acometimento crescente em países recentemente industrializados conforme mostrado nas Figura 1 e

Figura 2. (13–15)

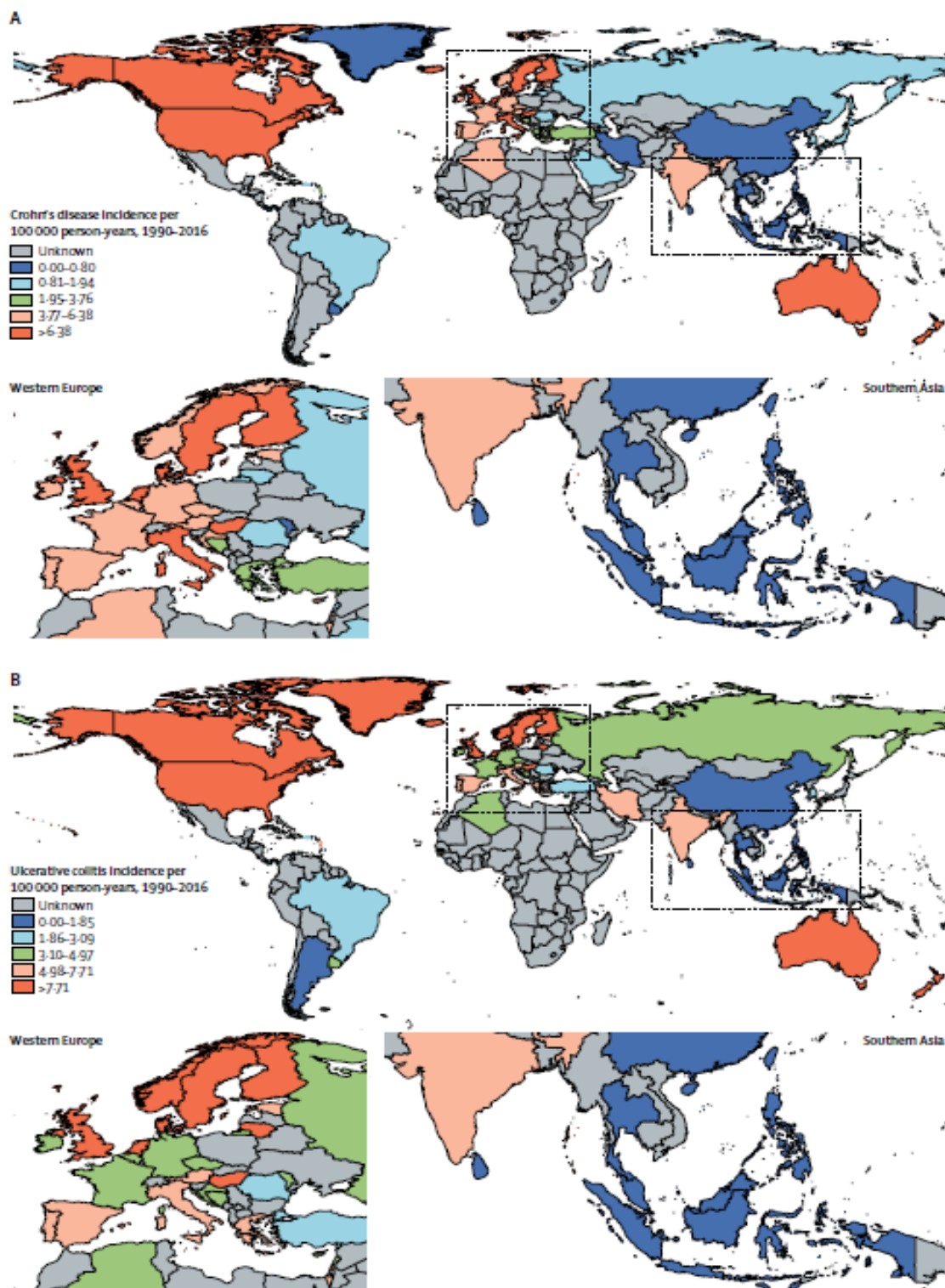


Figura 1. Incidência mundial de (A) doença de Crohn e (B) retocolite ulcerativa. Ng (2018). (13)

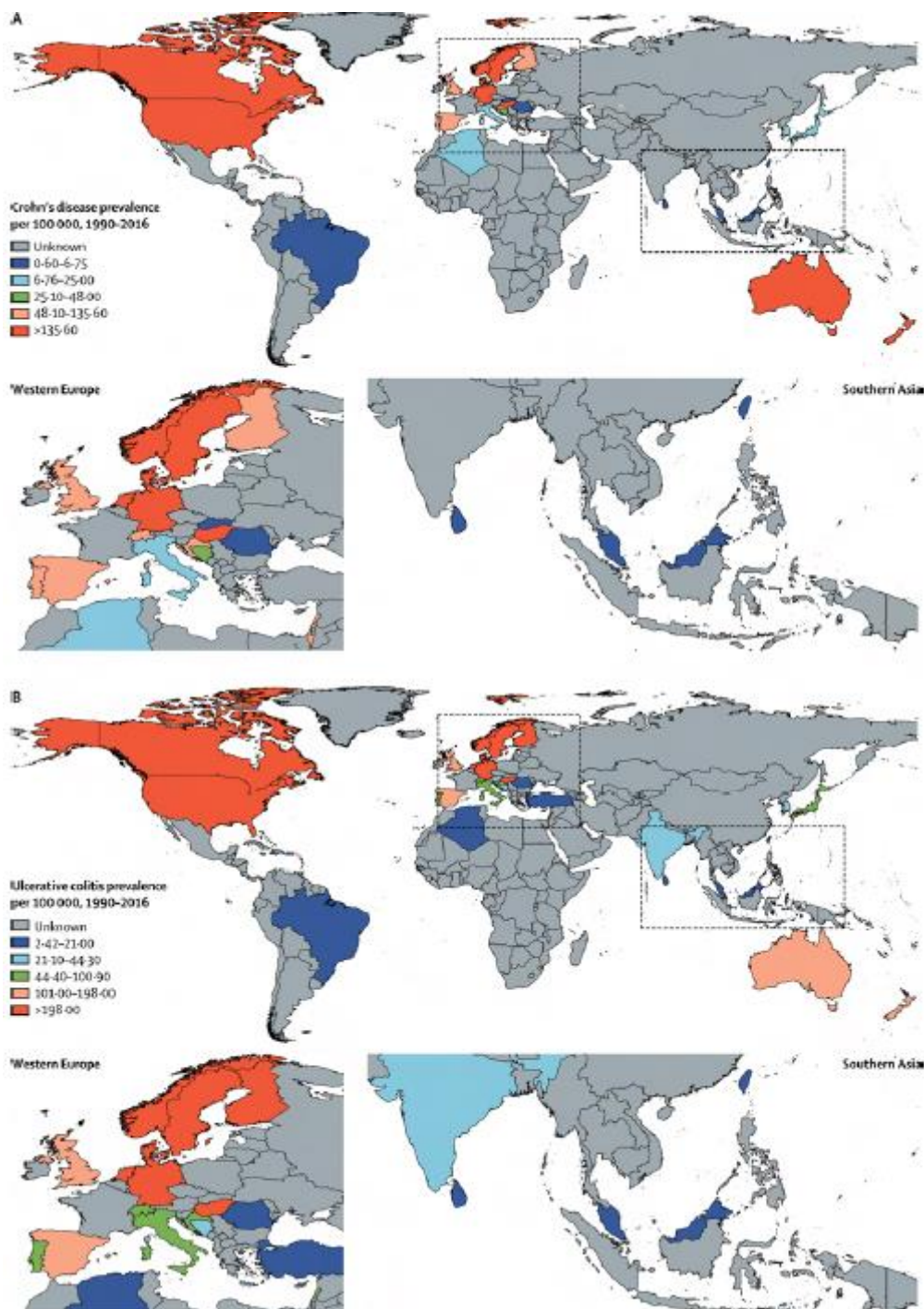


Figura 2. Prevalência mundial de (A) Doença de Crohn e (B) retocolite ulcerativa. Ng (2018). (13)

No Brasil, estudos regionais reportaram crescente prevalência e a incidência da DII. Victoria *et al.* (2007) avaliaram de forma retrospectiva 115 pacientes em um centro com DII no oeste do estado de São Paulo e reportaram incidência de 4,48 casos de RCU/100.000 habitantes e de 3,50 casos de DC/100.000 habitantes, sendo a prevalência de 14,81 casos de RCU/100.000 habitantes

e 5,65 casos de DC/100.000 habitantes. Neste estudo, a prevalência de DII foi de 22,61 casos/100.000 habitantes. Outro estudo realizado no Espírito Santo avaliou pacientes com DII atendidos pelo Sistema Único de Saúde, foi reportada uma prevalência de DII de 38,2 casos/100.000 habitantes (24,1 casos de RCU/100.000 habitantes e 14,1 casos de DC/100.000 habitantes). Já a incidência de DII foi de 7,7 casos/100.000 habitantes (5,3 casos de RCU/100.000 habitantes e 2,4 casos de DC/100.000 habitantes). (16,17)

Quanto à distribuição etária, a DC geralmente acomete indivíduos produtivos econômica e educacionalmente sendo mais comum entre a segunda e a terceira décadas de vida, porém pode ocorrer em qualquer idade. (18) Considerando a população geral acometida pela doença, 20% apresentam idade entre 10 e 20 anos e 3% abaixo de 10 anos de idade. Estudos que avaliam a população pediátrica, especificamente, indicam que 17% se encontram abaixo de 10 anos. (19) A RCU, de modo geral, é mais frequente em jovens adultos entre 20 e 40 anos de idade, entretanto, também pode ocorrer no grupo pediátrico, com surgimento a partir de um ano de idade, com maior ocorrência entre 11 e 13 anos. (20)

2.3 Fisiopatologia

A etiologia da DII não é bem estabelecida. No entanto, diversos fatores parecem estar relacionados ao surgimento da doença, como alterações na microbiota intestinal levando a uma resposta inflamatória exacerbada em indivíduos geneticamente predispostos. (6,8) Alterações na barreira epitelial e na produção de muco, com aumento na permeabilidade intestinal e adesão de toxinas também parecem estar envolvidos. (8)

2.4 Classificação

Buscando o melhor manejo clínico, avaliação de risco de progressão e aconselhamento dos pacientes, alguns sistemas de classificação foram criados. As classificações de Montreal e de Paris (

Tabela 1) são as mais recentes tanto para DC quanto para RCU, sendo a última mais específica para pacientes pediátricos. (21,22)

Tabela 1. Sistemas de classificação Montreal e Paris para doença de Crohn. Adaptado de Levine 2009.

	Montreal	Paris
Doença de Crohn		
Idade no diagnóstico	A1: abaixo de 17 anos A2: 17-40 anos A3: acima 40 anos	A1a: 0–<10 anos A1b: 10–<17 anos A2: 17–40 anos A3: >40 anos
Localização	L1: íleo terminal ± doença limitada do ceco L2: colón L3: íleo-cólon L4: trato gastrointestinal superior isolado ¹	L1: 1/3 do íleo distal ± doença limitada do ceco L2: colón L3: íleo-cólon L4a: trato gastrointestinal superior proximal ao Ligamento de Treitz ¹ L4b: trato gastrointestinal superior distal ao Ligamento de Treitz e proximal ao 1/3 do íleo distal ¹
Comportamento	B1: não estenosante / não penetrante B2: estenosante B3: penetrante p: modificador de doença perianal	B1: não estenosante / não penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: penetrante e estenosante, ao mesmo tempo ou em momentos diferentes p: modificador de doença perianal
Crescimento	-	G0: nenhuma evidência de atraso no crescimento G1: atraso no crescimento
Retocolite Ulcerativa		
Extensão	E1: proctite ulcerativa E2: colite esquerda (distal à flexão esplênica) E3: extensiva (proximal à flexão esplênica)	E1: proctite ulcerativa E2: colite esquerda (distal à flexão esplênica) E3: extensiva (proximal à flexão esplênica) E4: Pancolite (proximal à flexão hepática)
Gravidade	S0: remissão clínica S1: RCU leve S2: RCU moderada S3: RCU grave	S0: nunca grave ² S1: sempre grave ²

¹Nas classificações de Montreal e Paris, L4 e L4a/L4b podem coexistir com L1, L2 e L3, respectivamente.

² Gravidade definida pelo *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI).

B1 - Não estenosante/não penetrante: doença inflamatória não complicada sem evidência de estenose ou penetração. B2- Doença estenosante: a ocorrência de estreitamento luminal constante demonstrado por exame radiológico, endoscópico ou cirúrgico combinado com dilatação pré-estenótica e/ou sinais ou sintomas obstrutivos, mas sem evidência de doença penetrante. B3 – Doença penetrante: a ocorrência de perfuração intestinal, fístulas intra-abdominais, massas inflamatórias e/ou abscessos em qualquer momento no curso da doença, e não ocorrência de complicações intra-abdominais pós-operatórias secundárias (excluindo fístulas perianais ou retovaginais isoladas). B2B3 – Doença estenosante e penetrante: presença dos fenótipos B2 e B3 no mesmo paciente, tanto no mesmo momento quando em períodos separados.

A DC pode ser dividida nos fenótipos inflamatório, fistulizante e estenosante. O perfil inflamatório é caracterizado por inflamação do trato gastrointestinal sem evidência de estenose ou doença fistulizante. A inflamação pode levar à fibrose e estreitamento luminal, desencadeando o desenvolvimento de doença estenosante. A inflamação transmural em curso também pode resultar no desenvolvimento de um trato sinusal ou fistuloso, característico de DC fistulizante. (23)

A RCU pode também ser classificada de acordo com a região de mucosa afetada. A doença pode ser limitada a mucosa do reto (proctite), com mucosa afetada até a porção média do sigmoide (proctossigmoidite), com envolvimento da mucosa do cólon descendente até o reto (colite esquerda) ou envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite). (24)

2.5 Impacto da doença

2.5.1. Qualidade de vida

O curso da doença prejudica a qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) dos pacientes, levando a quadros de ansiedade e depressão devido a hospitalizações frequentes e incapacidades proporcionadas pela progressão da doença. (23,25) Nos períodos de recidivas, os pacientes sofrem substancialmente devido ao surgimento de morbididades, além da necessidade de tratamentos intensivos, investigações invasivas e procedimentos cirúrgicos. (26)

Em estudo conduzido por Souza *et al.*, 2011 (27), foi observado que quadros de dores somados ao comprometimento da capacidade funcional, de aspectos físicos, do estado geral de saúde, e vitalidade e de aspectos sociais, emocionais e mentais, afetaram negativamente a QVRS de pacientes com DII. Os escores das dimensões do SF-36, dos pacientes com DC e com RCU não foram estatisticamente significativos entre si, e os valores de todas as dimensões mostram acentuado comprometimento da qualidade de vida, porém, aspecto físico, vitalidade e aspectos emocionais são os domínios mais afetados independente do tipo de doença. (27)

Adicionalmente, segundo van der Have *et al.*, 2013 (25), pacientes do sexo feminino, com idade avançada e fumantes apresentam menores índices de QVRS. Outros fatores como estresse psicológico, aumento da atividade da doença e das taxas de recidiva e manifestações extraintestinais, comprometeram a qualidade de vida dos pacientes com DC. (25)

2.5.2. Impacto econômico

Os custos das DII são influenciados por diversos fatores como o país onde foi realizado o estudo, tipo de doença (em geral, a DC apresenta maior custo que a RCU), tempo desde o diagnóstico, idade, sexo, custo elevado no primeiro ano e gravidade da doença. Sabe-se que a maior parte dos custos médicos diretos é atribuído à hospitalização, variando de 49% a 80% dos custos médicos diretos totais. A cirurgia é responsável por 40% a 61% dos custos médicos diretos dos pacientes hospitalizados. (28,29) Além dos custos diretos com saúde, as DII afetam diretamente a produtividade dos pacientes. (14)

Sabe-se que os custos totais são significativamente maiores no primeiro ano de tratamento. Isso ocorre porque são realizados diversos exames diagnósticos para determinar e confirmar a presença da doença e um tratamento agressivo é prescrito com o objetivo de alcançar a remissão. (28,29)

Estima-se que na Europa, os custos médicos diretos anuais com as DII variem entre 4,6–5,6 bilhões de Euros. (14) A revisão conduzida por Petryszyn *et al.* (2016), apresentou diversos estudos de custos das DII. Em um dos estudos mais recentes incluídos nesta revisão, os custos médicos diretos anuais por paciente relacionados à DC foram de EUR 2.548 e os da RCU foram de EUR 1.524 em oito países europeus e em Israel. (28)

Em estudo que analisou a evolução dos custos com DII em dois anos de seguimento na Holanda, van der Valk *et al.* (2016) reportaram um custo médio anual com as DII de EUR 7.835 (IC95% EUR 7.235- 9.563) para DC e de EUR 3.600 (IC 95% EUR 2.865-4.669) para RCU. Na DC, 81%, 17% e 2% destes custos foram relacionados aos cuidados de saúde, perda de produtividade e custos do próprio bolso, respectivamente. Já na RCU, 65% foram custos com cuidados a saúde, 31% custos com perda de produtividade e 4% com gastos do próprio bolso. Ao longo dos dois anos de seguimento, foi possível observar aumento da proporção dos custos com anti-TNF (DC: de 64 para 72%; RCU: de 31 para 39%) e redução na proporção dos custos com hospitalização (DC: de 19 para 13%; RCU: de 22 para 15%). No caso da DC, o uso de anti-TNF e a baixa atividade da doença foram associados à redução do custo, enquanto a evolução para DC penetrante esteve associada a aumento dos custos. Já para RCU, a idade superior a 40 anos esteve associada a aumento nos custos da doença. (30)

Os custos indiretos da DII variam de acordo com o tipo de DII. Na DC, os custos indiretos anuais por paciente podem variar de USD 1.159 a USD 14.136. Na RCU, estes custos são menores e variam de USD 926 a USD 6.583. (31)

No cenário nacional, análises dos dados SUIBE/INSS entre 2010 e 2014 mostraram que houve 15.277 pensões ativas e 12.007 iniciadas devido a DII (0,01% e 0,48% dos contribuintes, respectivamente). A incapacidade por DC foi predominante entre 30 e 49 anos e, para RCU, entre 40 e 59 anos. O absentismo laboral por DC foi de 355,7 dias (média 71,14 dias/ano) e para RCU foi de 305,3 dias (média 61,06 dias/ano). Em termos de custos, os valores dos benefícios pagos entre 2010 e 2014 para DII foram de US\$ 98.098.212 (~1% do total de benefícios pagos). (32)

2.6 Diagnóstico

As DII não apresentam sinais e sintomas patognomônicos específicos. Por isso, o diagnóstico é feito com base nos achados de sintomas clínicos, exames de imagem (endoscópicos e radiológicos) e histopatológicos. (10,11) Entre as diferentes estratégias possíveis para diagnóstico estão exames de sangue, fezes, endoscópico, histopatológico e exames radiológicos. Além disso, o exame físico e a anamnese são fundamentais a fim de identificar sintomas como diarreia, sangramento, perda de peso, dor abdominal, febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. (6,33) A colonoscopia é considerada como padrão ouro para diagnóstico e avaliação da gravidade, extensão e distribuição das DII e, junto com exame histopatológico, permite a diferenciação de RCU e DC. (10,24,33). Além disso, a calprotectina fecal é um exame que auxilia na diferenciação entre DII e síndrome do intestino irritável. (34)

Doença de Crohn

A diarreia é o sintoma mais comum no momento do diagnóstico, seguida por dor abdominal (70%), perda de peso (60%) e sangramento (40%-50%). Sinais comumente encontrados são febre, palidez, massas abdominais, caquexia, fístulas e fissuras perianais. O critério sugerido como prazo útil para a diferenciação entre a diarreia aguda e a infecciosa é de mais de 6 semanas. (33)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento (PCDT) do Ministério da Saúde para DC, o diagnóstico pode ser dificultado pela heterogeneidade de manifestações, sua sobreposição com as da RCU, e pela ausência de sintomas gastrointestinais relevantes em alguns casos. (33) O diagnóstico da doença é confirmado no momento em que são identificadas lesões ulceradas e descontínuas na mucosa, associadas a inflamação intestinal granulomatosa distribuída de forma desigual e assimétrica. (33)

A colonoscopia com retirada de pelo menos duas biópsias dos cinco segmentos ileocólicos (íleo, cólon direito, cólon transverso, cólon esquerdo e reto) é a metodologia preferencial para o diagnóstico da doença, revelando lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo. Além disso, pode ser realizado exame histopatológico, visando observar se há acometimento transmural, padrão segmentar, além de granulomas não caseosos. Em casos difíceis, na faixa etária pediátrica e em pacientes com sintomas do trato gastrointestinal alto, o PCDT destaca que a endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas pode ser útil. (33)

A radiografia de trânsito de intestino delgado, a enterografia por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética podem ser úteis na avaliação da extensão da doença e comprometimento do intestino delgado proximal. Por fim, exames laboratoriais como a avaliação dos níveis de proteína C reativa e o teste da velocidade de hemossedimentação também podem ajudar na definição diagnóstico. (33)

Retocolite ulcerativa

De acordo com o *American College of Gastroenterology* (ACG), para o diagnóstico da RCU, exames de fezes e sigmoidoscopia/colonoscopia com biópsia devem ser realizadas para confirmar a presença de RCU e excluir a presença de colites de etiologias infecciosas e não infecciosas, em pacientes com diarreia sanguinolenta persistente, urgência retal ou tenesmo. (35)

Achados endoscópicos e histológicos característicos, com avaliação negativa para causas infecciosas, sugerem o diagnóstico de RCU. (36) Adicionalmente, a retossigmoidoscopia ou colonoscopia irá revelar as alterações da mucosa características da doença, consistindo em perda do padrão vascular típico, granularidade, friabilidade e ulceração. Como nenhum desses

achados endoscópicos é específico para a RCU, os achados histológicos obtidos em biópsias podem ser úteis no diagnóstico diferencial. (35)

Além disso, podem ser obtidas imagens do intestino delgado para realização do diagnóstico diferencial, quando há dúvida se o paciente apresenta RCU ou DC. (35)

2.7 Abordagem terapêutica

De uma forma geral, como objetivos do tratamento das DII estão a melhora do bem-estar geral e da qualidade de vida dos pacientes, desaparecimento dos sintomas e redução do processo inflamatório intestinal, manutenção de remissão livre de corticoide, redução de hospitalizações e cirurgias por complicações e manutenção do estado nutricional adequado. (6)

Para o alcance dos melhores resultados no tratamento de pacientes com DC, é necessária a realização de uma intervenção precoce, do monitoramento do tratamento com um controle rigoroso, existência de um tratamento individualizado e um tratamento com metas (*treat to target*). (37)

A abordagem de tratamento com metas envolve uma meta de tratamento pré-definida, em acordo com o paciente, com o monitoramento contínuo da atividade da doença e modificando o tratamento até a meta ser atingida. (38)

O estudo CALM (*Crohn's disease Algorithm for Adjusting Therapy Based on Objective Monitoring*), um estudo de fase III, prospectivo, aberto, multicêntrico, ativamente controlado, foi projetado para avaliar dois algoritmos de tratamento em pacientes com DC, sendo eles o manejo clínico e o controle rígido (feito por *treat to target*). De modo geral, mostrou-se uma melhora estatisticamente significativa ($p=0,010$) na cicatrização da mucosa na semana 48 com o uso de uma metodologia terapêutica por controle rigoroso, baseado não somente em escore clínico (CDAI) como também nos níveis de PCR e calprotectina fecal, quando comparado ao manejo clínico, baseado apenas no CDAI, de pacientes com DC. Adicionalmente, os desfechos secundários de remissão profunda e remissão biológica (avaliada pelos valores de proteína-C reativa e calprotectina fecal) também demonstraram melhoras estatisticamente significativas no grupo tratado com controle rigoroso ($p=0,01$ e $p=0,006$, respectivamente). (37) O estudo CALM mostrou ainda que as taxas de hospitalização relacionadas à DC após a randomização foram significativamente menores no grupo *treat to target*, quando comparadas ao outro grupo

(14 hospitalizações [13,2 eventos por 100 pacientes-ano] vs. 29 hospitalizações [28,0 eventos por 100 pacientes-ano]; $p=0,021$). (39)

Recomendações nacionais

Consenso brasileiro de doenças inflamatórias intestinais - Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB)

O Consenso Brasileiro de DII faz recomendações sobre tratamento e manejo da DC e da RCU. A Tabela 2 resume os medicamentos indicados. (40)

Tabela 2. Medicamentos recomendados para o tratamento de DII. *Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases 2010.*

Classe	Medicamentos
Derivados salicílicos	Sulfassalazina
	Mesalazina
Corticosteroides	Hidrocortisona
	Prednisona
	Prednisolona
	Budesonida
Imunossupressores	Azatioprina
	Metotrexato
	Ciclosporina
	6-mercaptopurina
Medicamentos biológicos	Anti-TNF

Além dos medicamentos acima recomendados, o consenso brasileiro também contempla a necessidade cirúrgica. Pacientes com RCU não respondedores ao tratamento devem ser submetidos à cirurgia. Além disso, cirurgias de emergência são recomendadas quando houver hemorragia, obstrução intestinal, perfuração intestinal e megacólon tóxico. (40)

Para DC, a opção pelo tratamento cirúrgico deve considerar o local da doença, a gravidade dos sintomas e status nutricional do paciente. As indicações eletivas para a cirurgia em DC são: “intratabilidade” clínica, atraso no crescimento, manifestações extra-intestinais, displasia de

alto grau, presença de adenocarcinoma, obstrução intestinal, suboclusão intestinal refratária, fístulas internas e externas, massa abdominal palpável e doença perianal. (40)

PCDT do Ministério da Saúde para doença de Crohn

O PDCT do Ministério da Saúde destaca que o tratamento da doença de Crohn é complexo, necessitando de habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento cirúrgico é necessário no manejo de obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. (33)

O racional terapêutico é definido de acordo com a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. Destaca-se que a sulfassalazina, a mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal. Por outro lado, os corticosteroides, os imunossupressores e as terapias empregando fármacos anti-fator de necrose tumoral (TNF) apresentam uma ação mais constante ao longo do trato gastrointestinal. (33)

A terapia de indução da remissão clínica convencional para pacientes com doença moderada a grave em fase ativa pode ser realizada com prednisona, sendo observadas melhores taxas de resposta no tratamento com altas doses prednisona ou metilprednisolona. Após a melhora dos sintomas, deve-se reduzir lentamente a dose de corticosteroides. No caso de pacientes corticodependentes, deve-se acrescentar a azatioprina ao tratamento. Caso não haja resposta inicial com a azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina com alopurinol, em situações especiais. Se o paciente for corticodependente e apresentar histórico de EA ou hipersensibilidade à azatioprina ou o médico preferir, pode-se utilizar metotrexato por via intramuscular semanalmente. A azatioprina também é eficaz na remissão da doença, podendo ser utilizada, ainda, como terapia de manutenção. Para pacientes que não respondem à azatioprina após 10 semanas de uso, o PCDT recomenda considerar a associação com alopurinol, em situações específicas. (33)

Para pacientes com *Harvey-Bradshaw Index* (HBI¹) ≥ 8 , sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a não resposta a azatioprina associada ao alopurinol, ao metotrexato ou se houver contraindicação ou intolerância a corticosteroide e imunossupressores, o PCDT destaca a introdução de terapia de indução com os fármacos anti-

¹ Índice utilizado para determinar a atividade da doença de Crohn. Os indivíduos são avaliados com base em cinco itens, aos quais são atribuídas pontuações de acordo com sua classificação: bem-estar geral, dor abdominal, número de evacuações líquidas, massa abdominal e complicações. (79)

TNF (infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol.) O tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após 2 doses (redução de pelo menos 3 pontos do HBI), ou pode ser continuado se houver evidência clara de doença ativa. (33)

Após o alcance da remissão, o PCDT destaca que os pacientes devem realizar tratamento de manutenção. No caso de pacientes que alcançaram remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter o mesmo fármaco. Após remissão induzida por terapia anti-TNF, é indicado o uso de azatioprina ou o metotrexato em monoterapia para a manutenção. Se houver falha na manutenção (progressão de sintomas e recorrências apesar do uso de azatioprina ou metotrexato), indica-se o uso de infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol até a falha à terapia. Já no caso de pacientes *naïve* para imunobiológicos, é preferível a terapia de manutenção com adalimumabe. (33)

PCDT do Ministério da Saúde para retocolite ulcerativa

No Brasil, o PDCT do Ministério da Saúde para RCU data de 2002, e não inclui medicamentos biológicos para o tratamento. São citadas as seguintes opções: sulfassalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina, 6-mercaptopurina e ciclosporina. (24)

Recomendações internacionais

World Gastroenterology Organization

A *World Gastroenterology Organization* apresenta os tratamentos de acordo com a gravidade da doença para RCU e DC, conforme mostrado na

Tabela 3. (6)

Além dos tratamentos medicamentosos listados acima, esta organização também recomenda tratamento cirúrgico. Eles sinalizam que cerca de 70-75% dos pacientes com DC vão precisar de tratamento cirúrgico para alívio de sintomas quando não houver resposta ao tratamento medicamentoso ou para corrigir complicações da doença. Já no caso da RCU, 25-30% dos pacientes poderão se beneficiar da cirurgia em casos de não resposta aos medicamentos ou em presença de displasia. (6)

Tabela 3. Tratamentos indicados para DC e RCU de acordo com gravidade. *World Gastroenterology Organization* 2015.

	RCU distal	RCU extensa	DC
Leve	<ul style="list-style-type: none"> •5-ASA retal ou oral •CS retal 	<ul style="list-style-type: none"> •5-ASA tópico e oral 	<ul style="list-style-type: none"> •Sulfassalazina ou outro 5-ASA somente para doença colônica •Metronidazol ou ciprofloxacina para doença perineal •BUD para doença ileal e/ou do cólon direito
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> •5-ASA retal ou oral •CS retal 	<ul style="list-style-type: none"> •CS oral •5-ASA tópico e oral •AZA ou 6-MP •Anti-TNF 	<ul style="list-style-type: none"> •CS oral •AZA ou 6-MP •MTX •Anti-TNF
Refratária ou dependente de corticoides	<ul style="list-style-type: none"> •AZA ou 6-MP ou preferentemente anti-TNF ou uma combinação de AZA/6-MP + anti-TNF 	<ul style="list-style-type: none"> •AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou preferentemente combinação AZA/6-MP •+ Anti-TNF •Terapia com vedolizumab, outra alternativa na doença moderada/severa 	<ul style="list-style-type: none"> •AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou preferentemente combinação AZA/6-MP •+ Anti-TNF •Terapia com vedolizumab, outra alternativa na doença moderada/severa
Remissão	<ul style="list-style-type: none"> •5-ASA oral ou retal •AZA ou 6-MP oral 	<ul style="list-style-type: none"> •5-ASA oral •AZA ou 6-MP oral 	<ul style="list-style-type: none"> •AZA ou 6-MP ou MTX
Perianal			<ul style="list-style-type: none"> •Antibióticos AZA ou 6-MP orais Infliximab i.v. Adalimumab s.c.

5-ASA:ácido 5-aminossalicílico (mesalazina); 6-MP: 6 mercaptopurina; AZA: azatioprina; BUD: budesonida; CSA: ciclosporina A; CS: corticoides; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; MTX: metotrexato; s.c.: subcutâneo; TNF: fator de necrose tumoral.

Alcance dos melhores resultados terapêuticos

O manejo convencional da DC com corticosteroides, imunomoduladores, anti-TNF e outros biológicos (seguindo essa sequência de tratamento) pode não controlar adequadamente o processo inflamatório subjacente e retardar o início do tratamento mais eficaz. O uso prolongado de corticosteroides também coloca os pacientes em maior risco de infecções, morbidade e mortalidade. Além disso, a presença e a gravidade dos sintomas não são necessariamente indicativas do status endoscópico em pacientes com DC e podem não ser critérios confiáveis para orientar o ajuste do tratamento para controlar a inflamação persistente da mucosa. (37)

Com uma visão mais moderna, os objetivos do tratamento na DC agora visam mais do que apenas controlar os sintomas. Em 2015, o programa *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease* (STRIDE), iniciado pela *International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Diseases* (IOBD), definiu uma abordagem de tratamento ao alvo para a DC, com o objetivo de alcançar e remissão endoscópica. O consenso de especialistas do IOBD também concluiu que os biomarcadores da inflamação, como a CF ou a proteína C reativa (PCR), podem ser úteis para detectar inflamação intestinal residual e facilitar o monitoramento do paciente. (37)

O tratamento deve ser individualizado, com intervenção precoce, terapia baseada em metas e o monitoramento com controle rigoroso. Abordagem de tratamento com metas (*Treat to Target* - T2T) envolve uma meta de tratamento pré-definida, em acordo com o paciente, com monitoramento contínuo da atividade da doença e modificando o tratamento até a meta ser atingida. (37)

Neste contexto, os biomarcadores possuem papel relevante como marcadores substitutos na DC, uma vez que o uso frequente de colonoscopia se torna caro, além de ser um procedimento invasivo, o qual gera riscos para o paciente. (37)

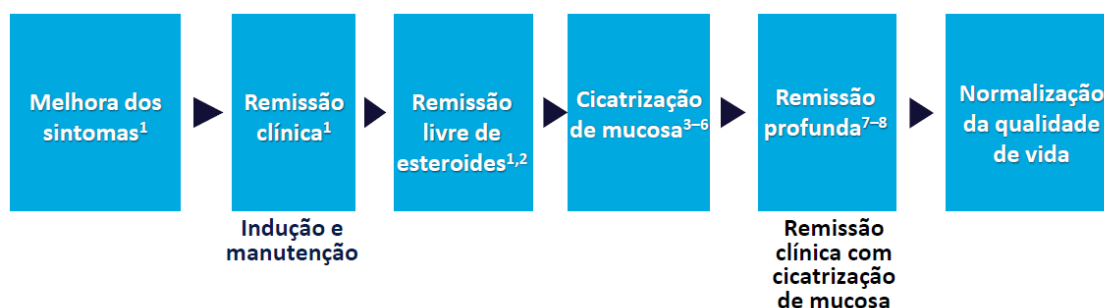


Figura 3. Fluxo ideal de tratamento do paciente com doença de Crohn.

1. Colombel JF, et al. *Gastroenterology* 2007;132:52–65; 2. Colombel JF, et al. *Dig Dis Sci* 2012(Suppl 3):107–11; 3. Colombel JF, et al. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95; 4. Baert FJ, et al. *Gastroenterology* 2010;138:463–68; 5. Sandborn WJ, et al. *J Crohns Colitis* 2010;4:S36; 6. Louis E, et al. *Gastroenterology* 2012;142:63–70; 7. Colombel JF, et al. *J Crohns Colitis* 2010;4:S11; 8. Panaccione R, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1645–53.

Biomarcadores nas doenças inflamatórias intestinais

Atualmente, a incidência de DIIs vem crescendo em todo o mundo. A diferenciação entre essas doenças e doenças intestinais funcionais, como a síndrome do intestino irritável, pode ser complexa, já que apresentam sintomatologia bastante semelhantes, incluindo diarreia, dor e

distensão abdominal. Em muitos casos, há necessidade de aplicação de métodos mais invasivos, como a colonoscopia e o exame histopatológico. Apesar da distinção entre DC e RCU ser normalmente clara, cerca de 10% a 20% dos casos podem ser classificados como colite indeterminada. (41–43)

A utilização de métodos menos invasivos vem ganhando maior atenção nos últimos anos. Os biomarcadores para DII, incluindo os sorológicos, os fecais e os de predisposição genética (polimorfismos), têm se tornado ferramentas úteis no auxílio diagnóstico (principalmente de exclusão), na determinação da atividade, no acompanhamento terapêutico e no prognóstico da doença. (41–43)

Dentre os diversos marcadores que já foram propostos para esta finalidade, são destacados os realizados em amostras de fezes, já que estão mais diretamente ligados à atividade intestinal e também porque são totalmente não invasivos. Dentre estes, a lactoferrina e a calprotectina fecal são os mais utilizados. (37,41–43)

Adicionalmente, o estudo CALM mostrou que a calprotectina fecal pode ser utilizada como biomarcador substituto para a inflamação da mucosa, quando for implementada uma estratégia de tratamento com metas definidas (*treat to target*) para pacientes com DC. (37)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

A tecnologia proposta neste dossiê é a adoção da medida da calprotectina fecal para indivíduos com suspeita clínica de DII ou com doença requerendo monitoramento de sua atividade.

A calprotectina é uma proteína encontrada no citosol de algumas células, principalmente em neutrófilos, que ligada ao cálcio se torna um composto estável não decomposto nos intestinos. Por ser mais estável, facilitando a quantificação, é preferível à lactoferrina. Em indivíduos com afecções inflamatórias intestinais, o número aumentado de neutrófilos no intestino leva a um consequente aumento dos níveis de calprotectina. Desta forma, é possível que seja utilizada como um marcador da inflamação. (1)

Uma vez que é resistente à degradação metabólica pelas bactérias intestinais, pode ser encontrada nas fezes e ainda se mantém estável por aproximadamente sete dias em temperatura ambiente. (1,2) Desta forma, uma amostra de material fecal simples é suficiente para a realização do exame.

Os protocolos disponíveis no Brasil não mencionam o uso deste marcador nem para diagnóstico e nem para o monitoramento da atividade da doença. (33,40) No entanto, apesar de não ser considerado como um método padrão-ouro, diretrizes internacionais indicam a sua utilização. (3–6)

O consenso do *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) afirma que os níveis de biomarcadores séricos e fecais, como PCR e calprotectina, devem ser utilizados para guiar a terapia e seguimento do paciente, e para prever a recaída clínica. A calprotectina fecal é o marcador mais sensível de inflamação intestinal na DII. Os valores de calprotectina correlacionam-se bem com os índices endoscópicos de atividade da doença e, portanto, são importantes em vários contextos clínicos, incluindo diagnóstico inicial, diagnóstico de recaída e resposta ao tratamento. O consenso diz ainda que a calprotectina fecal pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre DC e síndrome do intestino irritável. Por fim, informa que os níveis fecais de calprotectina ou lactoferrina estão emergindo como marcadores substitutos de cicatrização de mucosa, mesmo que os valores preditivos dos limiares uniformes em nível individual não tenham sido claramente demonstrados. Não está estabelecido atualmente um valor de corte (*cut-off*) para os níveis de calprotectina fecal. (44)

O *American College of Gastroenterology* recomenda o uso da medida da calprotectina fecal para diferenciação da DII da síndrome do intestino irritável (recomendação forte, com moderado nível de evidência) e no monitoramento da DII em uma função adjunta. (45)

Um estudo nacional investigou prospectivamente, em adultos brasileiros com queixas gastrointestinais, o valor da calprotectina fecal como biomarcador para o diagnóstico diferencial de distúrbios funcionais e orgânicos e a correlação de suas concentrações com a atividade de DII. Foi observada uma diferença significativa ($p < 0,001$) entre o valor médio de calprotectina fecal no grupo com síndrome do intestino irritável ($50,5 \mu\text{g/g}$ [16 a $294 \mu\text{g/g}$]), com DC ($405 \mu\text{g/g}$ [29 a $1980 \mu\text{g/g}$]) e com RCU ($457 \mu\text{g/g}$ [25 a $1430 \mu\text{g/g}$]). Adicionalmente, os níveis de calprotectina fecal foram significativamente menores nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais em remissão, quando comparado com a doença ativa ($p < 0,001$). O estudo concluiu que a determinação da calprotectina fecal ajuda na diferenciação entre DII ativas e inativas e entre DII e síndrome do intestino irritável. Além disso, ela pode ser utilizada como um guia para classificar a atividade da doença, monitorar o tratamento, prever recaídas, e sugerir se os sintomas clínicos são da doença de base ou de alguma comorbidade funcional. (46)

3.1 Características técnicas

EliA™ Calprotectin 2 é um fluorenzimoimunoensaio para a determinação da calprotectina para diagnóstico *in vitro*. Destina-se à determinação quantitativa *in vitro* da calprotectina nas fezes humanas como meio auxiliar ao diagnóstico clínico das DII. EliA™ Calprotectin 2 deve ser utilizado no equipamento Phadia 250 ou Phadia 2500/5000.

Os EliA™ Calprotectin 2 Wells estão revestidos com anticorpos monoclonais contra a calprotectina. Se estiver presente nas amostras do paciente, a calprotectina liga-se aos anticorpos do revestimento. Após lavagem dos componentes não ligados, são adicionados anticorpos anti-calprotectina humana marcados com enzima (EliA™ Calprotectin 2 Conjugate) formando um complexo calprotectina-conjugado. Após a incubação, o conjugado não ligado é eliminado por lavagem e o complexo ligado é incubado com a *Development Solution*. Após a paragem da reação, procede-se à leitura da fluorescência na mistura de reação. Quanto mais elevado for o valor da resposta, maior a concentração de calprotectina específica presente na amostra. Para avaliar os resultados do teste, a resposta das amostras do paciente é comparada diretamente com a resposta dos calibradores. O software Phadia IDM/Prime, executa todos os passos do teste.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

No Brasil existe atualmente um PCDT para RCU e outro para DC. O primeiro orienta que o diagnóstico pode ser estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos, não estabelecendo definições específicas para tal. (24) O segundo orienta que o diagnóstico da DC seja através da endoscopia digestiva baixa (colonoscopia) com duas biópsias de cinco sítios distintos, incluindo o íleo. (33)

A colonoscopia, que permanece como o padrão ouro, é um exame invasivo, com custos elevados, que apresentam riscos relacionados ao procedimento anestésico, sangramento e perfuração intestinal, além de nem sempre ser bem aceita pelos pacientes. A revisão técnica da força tarefa de serviços preventivos dos EUA de 2016 estimou riscos de perfuração de 4 por 10.000 (intervalo de confiança de 95% 2-5) e hemorragia grave de 8 por 10.000 (intervalo de confiança de 95%, 5-14) com a colonoscopia de triagem. (47) A perfuração intestinal é frequentemente citada como o risco mais grave associado à colonoscopia, com taxas variando de 0,6 a 1,96 por 1.000 procedimentos. (48)

Soma-se a isto a dificuldade de acesso ao exame. Na saúde pública, alguns estados do Brasil contabilizam milhares de pacientes em filas de espera para a realização da colonoscopia, que pode demorar meses ou até anos. Na saúde suplementar, apesar deste cenário ser menos intenso, também há dificuldade de acesso para a realização do procedimento, de acordo com relatos de especialistas.

Dessa forma, este parecer técnico-científico propõe a utilização da medida da calprotectina fecal, visando reduzir o número de colonoscopias em indivíduos com suspeita clínica de DII ou com DII requerendo monitoramento da atividade da doença.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes com suspeita de DII (DC ou RCU) com base na avaliação clínica e pacientes com diagnóstico confirmado de DII requerendo monitoramento da atividade da doença
I – Teste índice	Utilização da calprotectina fecal como estratégia de diagnóstico pré-colonosopia e para o monitoramento da atividade da doença
C – Teste de referência (padrão ouro)	Colonoscopia
O – Desfechos	Acurácia do teste Redução no número de colonoscopias
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas, metanálises e estudos de diagnóstico

DII: doença inflamatória intestinal; DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa.

Pergunta: A utilização de calprotectina fecal possui acurácia comprovada e é capaz de reduzir o número de colonoscopias em indivíduos com suspeita clínica de DII ou com DII requerendo monitoramento da atividade da doença?

5.1.1. Teste índice

Utilização da calprotectina fecal como estratégia de diagnóstico e monitoramento.

5.1.2. População

Pacientes com suspeita clínica de DII (DC ou RCU) com base na avaliação clínica e pacientes com diagnóstico confirmado de DII requerendo monitoramento da atividade da doença.

5.1.3. Padrão de referência

Colonoscopia.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem metanálise de estudos de diagnóstico, bem como estudos de diagnóstico individuais que avaliaram a calprotectina fecal no diagnóstico e monitoramento de DII. Em razão do maior nível de evidência, foram consideradas prioritárias revisões sistemáticas com metanálise de estudos diagnósticos com critérios de qualidade específicos para estudos de diagnóstico. Na ausência destas, planejou-se a busca por estudos individuais. Uma busca complementar de estudos econômicos sobre a tecnologia de interesse foi também conduzida. As buscas eletrônicas foram realizadas até 28 de julho de 2018 em todas as bases obrigatórias (Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Comparadores	Filtro para RS/ estudos de diagnóstico	Filtro para Estudos Econômicos
PUBMED	("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR inflammatory bowel disease[tw] OR inflammatory bowel diseases[tw] OR Crohn[tw] OR Colitis[tw])	("Leukocyte L1 Antigen Complex"[Mesh] OR (calprotectin[tiab] AND fecal[tiab]) OR (calprotectin[tiab] AND faecal[tiab]))	Não aplicável	<p>RS de estudos diagnósticos: (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) AND (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])</p> <p>Estudos de diagnóstico: (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])</p>	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	Não utilizado	((calprotectin OR calprotectina) AND (fecal OR faecal)) [Palavras] or Complexo Antígeno L1 Leucocitário [Descritor de assunto]	Não aplicável	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	Não utilizado	(calprotectin)	-	-	-
CRD	Não utilizado	(calprotectin)	-	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 6. Estratégias de busca

PUBMED

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (Revisões Sistemáticas e Metanálises)

("Leukocyte L1 Antigen Complex"[Mesh] OR (calprotectin[tiab] AND fecal[tiab]) OR (calprotectin[tiab] AND faecal[tiab])) AND ("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR inflammatory bowel disease[tw] OR inflammatory bowel diseases[tw] OR Crohn[tw] OR Colitis[tw]) AND (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp] OR screen*[tiab] OR monitor*[tiab]) AND (search*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])

Resultados: 48 títulos

ESTRATÉGIA 4 - BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos de Diagnóstico)

("Leukocyte L1 Antigen Complex"[Mesh] OR (calprotectin[tiab] AND fecal[tiab]) OR (calprotectin[tiab] AND faecal[tiab])) AND ("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR inflammatory bowel disease[tw] OR inflammatory bowel diseases[tw] OR Crohn[tw] OR Colitis[tw]) AND (sensitiv*[tiab] OR "sensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnos*[tiab] OR "diagnosis"[MeSH:noexp] OR "diagnosis, differential"[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp] OR screen*[tiab] OR monitor*[tiab])

Resultados: 821 títulos

ESTRATÉGIA 5 - BUSCA ECONÔMICA

("Leukocyte L1 Antigen Complex"[Mesh] OR (calprotectin[tiab] AND fecal[tiab]) OR (calprotectin[tiab] AND faecal[tiab])) AND ("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR inflammatory bowel disease[tw] OR inflammatory bowel diseases[tw] OR Crohn[tw] OR Colitis[tw]) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 46 títulos

LILACS

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

((calprotectin OR calprotectina) AND (fecal OR faecal)) [Palavras] or Complexo Antígeno L1 Leucocitário [Descritor de assunto]

Resultado: 10 títulos

CRD

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(calprotectin)

Resultados: 13 títulos

COCHRANE

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(calprotectin)

Resultados: 3 títulos (revisões completas)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

5.4 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem metanálise de estudos de diagnóstico bem como estudos de diagnóstico individuais;
- Envolvendo diagnóstico ou monitoramento de DII (DC ou RCU), tendo como teste de referência a colonoscopia.

Para os fins desta revisão, foram excluídos estudos que não atendessem os critérios acima descritos e ainda aqueles que se encaixem nos seguintes critérios de exclusão:

- Duplicatas, definidas como estudos individuais já incluídos em revisões sistemáticas incluídas nesta revisão OU mais de uma publicação sobre o mesmo estudo reportando os mesmos dados (ou conjunto de dados já contidos em publicações incluídas);
- Estudos utilizando outros testes de referência que não colonoscopia OU para os quais não fosse possível determinar o teste de referência OU ainda que apresentassem resultados agrupados para mais de um teste de referência.

5.5 Critérios de qualidade

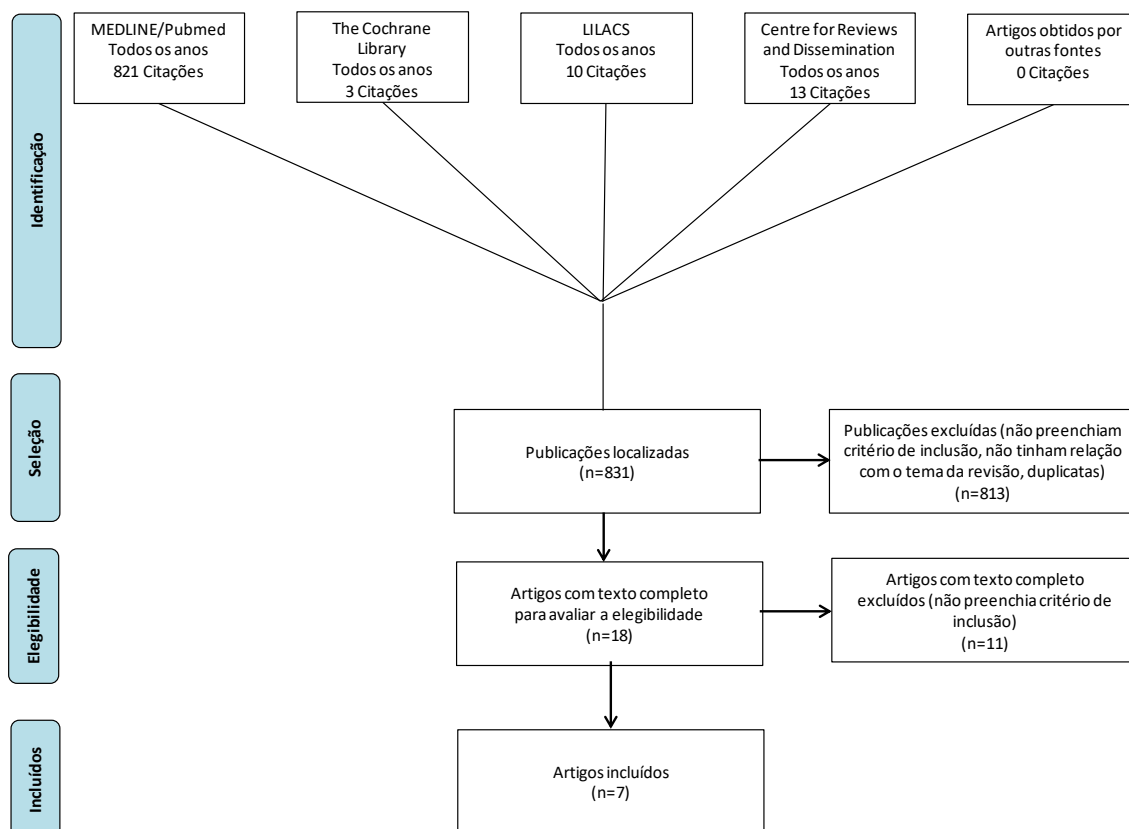
Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (49), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento. Caso estudos individuais de acurácia fossem selecionados, seriam respeitadas as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Estudos de Acurácia Diagnóstica do Ministério da Saúde (50), através da ferramenta QUADAS-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Tests*. (51,52)

5.6 Resultados da busca realizada – Evidências Clínicas

5.6.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 831 títulos não duplicados foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 18 estudos para leitura na íntegra. Desses, 7 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 4). Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos incluídos na versão final desta revisão encontram-se na Tabela 7, com suas principais características e nível de evidência científica segundo a classificação de *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* para testes diagnósticos (Anexo 2). Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



O total de publicações localizadas já exclui as duplicatas.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos (eficácia e segurança).

5.6.2. Resumo das principais características e limitações dos estudos incluídos

Tabela 7. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Objetivo	Desenho	População	Desfechos	Principais resultados	Limitações	Nível de evidência/ Grau de recomendação
Boon <i>et al</i> 2015 (53)	Examinar estudos que avaliem a inflamação da mucosa por testes fecais não invasivos.	Revisão sistemática sem metanálise.	Pacientes de qualquer faixa etária com diagnóstico de DII, avaliados através de colonoscopia.	Sensibilidade; Especificidade; Correlação; Valor preditivo positivo; Valor preditivo negativo.	Sensibilidade: 51,6% - 100% Especificidade: 6,7% - 100% VPP: 6,6% - 100% VPN: 38% - 100%	Inclusão somente de estudos publicados em inglês. A grande variabilidade dos métodos empregados nos estudos incluídos não permite uma recomendação específica quanto ao uso de marcadores fecais.	Nível 1 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence para Estudo Diagnóstico)
Mosli <i>et al</i> 2015 (54)	Avaliar a acurácia diagnóstica da PCR, CF e lactoferrina fecal para avaliação da atividade da doença em pacientes sintomáticos com diagnóstico de DC ou CU.	Revisão sistemática com metanálise.	Pacientes de qualquer faixa etária com diagnóstico prévio de DC ou CU apresentando sintomas de doença ativa. Avaliados através de colonoscopia.	Sensibilidade; Especificidade; Razão de verossimilhança positiva; Razão de verossimilhança negativa; Razão de Chances.	Sensibilidade: DII 0,88 (IC95% 0,84-0,90); CU 0,88 (IC95% 0,84-0,92); DC 0,87 (IC95% 0,82-0,91). Especificidade: DII 0,73 (IC95% 0,66-0,79); CU 0,79 (IC95% 0,68-0,87); DC 0,67 (IC95% 0,58-0,75).	Grande variabilidade dos métodos empregados nos estudos incluídos.	Nível 1 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence para Estudo Diagnóstico)

Autor, data	Objetivo	Desenho	População	Desfechos	Principais resultados	Limitações	Nível de evidência/ Grau de recomendação
van Rheenen 2010 (11)	Avaliar se a inclusão do teste de calprotectina fecal na investigação da DII reduz o número de colonoscopias desnecessárias.	Revisão sistemática com metanálise.	Pacientes com suspeita de DII. Avaliados através de colonoscopia.	Prevalência da doença ativa; Sensibilidade; Especificidade; Razão de verossimilhança.	Sensibilidade: Adultos 0,93 (IC95%0,85-0,97); Crianças e adolescentes 0,92 (IC95%0,84-0,96). Especificidade: Adultos 0,96 (IC95%0,79-0,99); Crianças e adolescentes 0,76 (IC95%0,62-0,86).	Inclui apenas estudos em inglês.	Nível 1 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence para Estudo Diagnóstico)
Heida et al 2017 (55)	Avaliar quando o monitoramento da CF pode ser utilizado para detectar erupções iminentes da doença e remissão sustentada.	Revisão sistemática sem metanálise.	Pacientes adultos com diagnóstico de DII em remissão no início do seguimento e que apresentaram pelo menos duas medidas consecutivas de CF. Avaliados através de colonoscopia.	Tipo de análise; Limite superior de normalidade do teste; Probabilidade de recorrência pré-teste; Probabilidade de recorrência pós-teste; Falsos positivos; Falsos negativos.	Verdadeiros positivos: 13%-40% Verdadeiros negativos: 20%-63% Falsos positivos: 4%-30% Falsos negativos: 4%-16%	Inclusão somente de estudos publicados em inglês. Grande heterogeneidade nos desfechos.	Nível 1 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence para Estudo Diagnóstico)
Qiu et al 2015 (56)	Determinar o valor do uso da CF como um marcador substituto da recorrência pós-operatória em pacientes com DC com ressecção ileal ou ileocólica.	Revisão sistemática com metanálise.	Pacientes adultos com DC tratada cirurgicamente. Avaliados através de colonoscopia.	Sensibilidade; Especificidade; Razão de verossimilhança positiva; Razão de verossimilhança negativa; Razão de Chances.	Sensibilidade: 0,82 (IC95%0,73-0,89) Especificidade: 0,61 (IC95%0,51-0,71)	Grande variabilidade dos métodos empregados nos estudos incluídos.	Nível 1 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence para Estudo Diagnóstico)
Lin et al 2014 (57)	Avaliar a acurácia diagnóstica da CF na avaliação da	Revisão sistemática	Pacientes adultos com diagnóstico de DII.	Prevalência da doença ativa;	Sensibilidade: DII 0,85 (IC95% 0,82-0,87);	Grande variabilidade dos métodos	Nível 1 (Oxford Centre for

Autor, data	Objetivo	Desenho	População	Desfechos	Principais resultados	Limitações	Nível de evidência/ Grau de recomendação
	atividade inflamatória da DII.	com metanálise.	Avaliados através de colonoscopia.	Sensibilidade; Especificidade; Razão de verossimilhança.	RCU 0,88 (IC95% 0,85-0,91); DC 0,81 (IC95% 0,77-0,84). Especificidade: DII 0,81 (IC95% 0,77-0,84); RCU 0,82 (IC95% 0,77-0,86); DC 0,81 (IC95% 0,76-0,86).	empregados nos estudos incluídos.	Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence para Estudo Diagnóstico)
Holtman et al 2016 (58)	Avaliar a acurácia de sinais e sintomas e testes não invasivos para DII diagnosticada por colonoscopia. Avaliar a acurácia da combinação de testes e o valor adicionado de um único teste aos sinais, sintomas e outros exames.	Revisão sistemática sem metanálise.	Crianças com sintomas gastrointestinais sugestivos de DII. Avaliados através de colonoscopia.	Prevalência de DII; Sensibilidade; Especificidade; Razão de verossimilhança positiva; Razão de verossimilhança negativa; Redução do nº de colonoscopias; Diagnósticos perdidos; Colonoscopias desnecessárias.	Sensibilidade: 0,99 (IC95% 0,92-1,00); Especificidade: 0,65 (IC95% 0,54-0,74)	Não incluiu estudos encontrados por busca manual.	Nível 1 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence para Estudo Diagnóstico)

CF: calprotectina fecal; RCU: retocolite ulcerativa; DC: doença de Crohn; DII: doença inflamatória intestinal; PCR: proteína C reativa.

5.6.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 8.

Tabela 8. Classificação da qualidade da evidência por desfecho.

Desfecho	Classificação
Sensibilidade	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Especificidade	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Valor preditivo positivo	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Falso positivo	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Pontos de corte	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

5.6.4. Descrição dos estudos selecionados

Os artigos incluídos na revisão foram segmentados de acordo com a população descrita no estudo em três categorias: estudos com populações de todas as faixas etárias; estudos incluindo somente adultos; e estudos incluindo somente crianças e adolescentes. Os resultados descritivos estão apresentados a seguir.

Revisões sistemáticas incluindo indivíduos de qualquer faixa etária

Para este subgrupo populacional foram identificadas duas revisões sistemáticas que estão descritas em ordem decrescente de acordo com o ano de publicação.

Boon et al 2015 (53)

Boon e colaboradores (2015) conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de identificar evidências que avaliem a inflamação da mucosa por testes fecais não invasivos. Para tal, conduziram buscas estruturadas na base de dados do Medline até fevereiro de 2015. Foram considerados estudos que avaliaram a inflamação da mucosa através de colonoscopia e/ou histologia e que compararam estes achados com concentrações de marcadores fecais em coortes de pacientes com DII, publicados entre os anos de 1990 e fevereiro de 2015 em inglês. Foram excluídos os estudos em que a concentração de biomarcadores fecais foi comparada ente

pacientes com DII e controles ou outros tipos de doença, que foram utilizados marcadores séricos, com população heterogênea e aqueles que avaliaram apenas doença pós-operatória.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, a revisão relata a inclusão de 36 estudos e descreve seus resultados de acordo com o tipo de doença (DC, DII mista e RCU) e com o tipo de marcador fecal (calprotectina fecal, lactoferrina fecal e outros marcadores). Aqui serão relatados apenas os resultados relacionados à calprotectina fecal comparada ao uso de exame endoscópico.

A Tabela 9,

Tabela 10 e a Tabela 11 apresentam os resultados dos 28 estudos que avaliaram a capacidade da calprotectina fecal em determinar a atividade da doença estabelecida por colonoscopia, em indivíduos apenas com DC, apenas com RCU e em indivíduos com ambos os diagnósticos, respectivamente.

Entre os estudos que avaliaram especificamente pacientes com DC (Tabela 9), foram encontrados valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo que variaram de 51,6% a 100%, 30% a 100%, 48,5% a 100% e 38% a 100%, respectivamente. Já entre os estudos que avaliaram o uso da calprotectina especificamente entre indivíduos com RCU (

Tabela 10), foram encontrados valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo que variaram de 58% a 100%, 6,7% a 100%, 6,6% a 100% e 47,1% a 100%, respectivamente. Entre os estudos que avaliaram pacientes com ambas as condições (Tabela 11), foram encontrados valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo que variaram de 60% a 88%, 38% a 97%, 62% a 88% e 45% a 98%, respectivamente.

Os estudos são bastante divergentes quanto aos pontos de corte para interpretação dos resultados, porém uma correlação positiva é sempre observada, variando de 0,317 a 0,831, de 0,49 a 0,84 e de 0,53 a 0,784 entre indivíduos apenas com DC, apenas com RCU e em indivíduos com ambos os diagnósticos, respectivamente. Estes achados apresentam significância estatística ($p < 0,05$) em quase todas as análises apresentadas (exceto para dois estudos com pacientes com DC e um estudo com pacientes com ambas as condições).

Como conclusão, os autores ressaltam que marcadores substitutos para avaliar a gravidade da DII são necessários e que os marcadores fecais são ferramentas promissoras na avaliação da cicatrização da mucosa nas DII. Como limitação, a grande variabilidade entre os métodos utilizados nos estudos dificulta a recomendação de alguma prática específica para todos os pacientes.

Tabela 9. Estudos que investigaram a correlação entre a concentração da calprotectina fecal e a atividade endoscópica da doença em indivíduos com doença de Crohn. Adaptado de Boon *et al*, 2015.

Referência	Número de participantes	População	Índice endoscópico	Ponto de corte do índice endoscópico	Ponto de corte CF	Medidas de desfecho				Correlação	
						Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valor r	P valor
Falvey <i>et al</i> 2015 (59)	59	Adultos	SES-CD	≤3	125	71	71	85	50	0,55	<0,001
Lobatón <i>et al</i> 2013	85	Adultos	CDEIS	<3	274 ELISA	77	97	75	98	0,784	<0,001
					272 QPOC	79	97	76	98	0,722	<0,001
					262 ELISA	75	76	-	-	-	-
					200 QPOC	75	77	-	-	-	-
Nancey <i>et al</i> 2013	78	Adultos	SES-CD	≤2	250	71	78	79	71	0,53	<0,0001
					100	88	38	62	73	-	-
D'Haens <i>et al</i> 2012	87	Adultos	CDEIS	≤3	<250	94,1	62,2	48,5	96,6	0,419	<0,001
			SES-CD	0	<250	51,6	82,6	89,2	38	0,49	<0,001
Af Björkstén <i>et al</i> 2012	64	Adultos	SES-CD	≤2	<100	81	74	-	-	0,56	<0,001
			SES-CD	0	<94	84	74	-	-	-	-
					<94	82	78	-	-	-	-
Aomatsu <i>et al</i> 2011	18	Crianças	SES-CD	0	100	94,7	50	87,8	71,4	0,76	<0,01
					150	94,7	50	87,8	71,4	-	-
Sipponen <i>et al</i> 2010	19	Adultos	SES-CD	≤2	<100	-	80	-	-	-	-
Schoepfer <i>et al</i> 2010	122	Adultos	SES-CD	≤3	<50	89	58	89	61	0,75	<0,01
					<70	89	72	88	76	-	-
Langhorst <i>et al</i> 2008	43	Adultos	SES-CD		>6	100	30	82,5	100	0,35	<0,05
					>48	81,8	80	93,1	57,1	-	-
Schoepfer <i>et al</i> 2008	36	Adultos	SES-CD	≤19	50	-	-	-	-	-	<0,0001
Sipponen <i>et al</i> 2008	61	Adultos	SES-CD (total)	≤3	<100	-	-	-	-	0,662	<0,001
			SES-CD (cólon)	≤3	<100	-	-	-	-	0,642	<0,001
			SES-CD (ileal)	≤3	<100	-	-	-	-	0,317	>0,05
Sipponen <i>et al</i> 2008	15	Adultos	CDEIS	≤2	<200	87	100	100	70	0,831	<0,001
Sipponen <i>et al</i> 2008	77	Adultos	CDEIS	≤2	<50	91	44	76	73	0,729	<0,001
					<100	81	69	84	66	-	-
					<200	70	92	94	61	-	-
Jones <i>et al</i> 2008	164	Adultos	SES-CD	≤6	≤50	-	-	-	-	0,45	<0,05
Denis <i>et al</i> 2007	28	Adultos	CDEIS	≤5	<50	-	-	-	-	-	0,57
Schoepfer <i>et al</i> 2007	24	Adultos	SES-CD	≤19	<50	-	-	-	-	-	0,0001
D'Inca <i>et al</i> 2007	31	Adultos	SES-CD		>80	-	-	-	-	0,48	0,008

CDEIS, *Crohn's disease endoscopic index of severity*; CF, calprotectina fecal; CU, Colite ulcerativa; DC, Doença de Crohn; ELISA, *Enzyme linked immunosorbant assay*; QPOC, *Quantitative point of care test*; SES-CD, *Simple endoscopic score for Crohn's disease*; VPP, Valor Preditivo Positivo; VPN, Valor Preditivo Negativo.

Tabela 10. Estudos que investigaram a correlação entre a concentração da calprotectina fecal e a atividade endoscópica da doença em indivíduos com colite ulcerativa. Adaptado de Boon *et al*, 2015.

Ref.	Número de participantes	População	Índice endoscópico	Ponto de corte do índice endoscópico	Ponto de corte CF	Medidas de desfecho				Correlação	
						Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valor <i>r</i>	P valor
Falvey <i>et al</i> 2015 (59)	38	Adultos	Baron	0	125	74	80	85	67	0,55	<0,0001
					200	58	95	95	59	-	-
Nancey <i>et al</i> 2013	55	Adultos	Rachmilewitz	≤2	250	91	87	87	91	0,75	<0,0001
					100	100	53	85	100	-	-
Kristensen <i>et al</i> 2015	62	Adultos	Mayo	0	61 Cal	84,1	83,3	92,5	68,2	-	<0,001
					96 BM	90,9	83,3	92,5	68,2	-	<0,001
					110 Cal	80	66,6	69,2	78	-	-
					259 BM	83,3	71,9	73,5	82,1	-	-
D'Haens <i>et al</i> 2012	39	Adultos	Mayo	0	<250	71	100	100	47,1	0,56	<0,001
Komraus <i>et al</i> 2012	16	Crianças	Rachmilewitz		<50	-	-	-	-	0,52	0,0391
Aomatsu <i>et al</i> 2011	17	Crianças	Matt's	≤6	100	94,1	50	88,9	66,7	0,84	<0,01
					150	91,2	87,5	69,9	70	-	-
Schoepfer <i>et al</i> 2009	115	Adultos	Rachmilewitz	<4	<50	93	71	91	81	0,83	<0,001
					<100	86	88	96	65	-	-
Langhorst <i>et al</i> 2008	42	Crianças	Mayo		>6	100	6,7	6,6	100	0,49	<0,001
					>48	81,5	72,3	84,6	68,8	-	-
Schoepfer <i>et al</i> 2008	28	Adultos	Rachmilewitz	≤4	50	-	-	-	-	-	0,0025
Schoepfer <i>et al</i> 2007	12	Adultos	Rachmilewitz	≤1	<50	-	-	-	-	-	0,0335
D'Incà <i>et al</i> 2007	46	Adultos	Mayo		>80	-	-	-	-	0,511	0,001
Hanai <i>et al</i> 2004	31	Adultos	Matt's	≤1		-	-	-	-	0,81	<0,001
Roseth <i>et al</i> 1997	62	Adultos	Sandborn	≤1	<10	-	34	-	-	0,57	<0,0001
					<20	-	62	-	-	-	-

Baron, *Baron score*; BM, *BM ELISA, EK-CAL, Buhlmann Laboratories AG, Switzerland*; Cal, *Calpro ELISA: Calpro Calprotectin ELISA, Calpro AS, Norway*; CF, calprotectina fecal; CU, Colite ulcerativa; DC, Doença de Crohn; Farup, *Non-standard endoscopic scoring system*; Matt's, *Matt's score*; Mayo, *Mayo endoscopic sub-scoring of ulcerative colitis*; Rachmilewitz, *Rachmilewitz endoscopic score*; Sandborn, *Non-standard endoscopic scoring system*; Saverymuttu, *Non-standard endoscopic scoring system*; Stange, *Non-standard endoscopic scoring system*; VPP, Valor Preditivo Positivo; VPN, Valor Preditivo Negativo.

Tabela 11. Estudos que investigaram a correlação entre a concentração da calprotectina fecal e a atividade endoscópica da doença em indivíduos com doença de Crohn e colite ulcerativa. Adaptado de Boon *et al*, 2015.

Referência	Número de participantes		População	Índice endoscópico	Ponto de corte do índice endoscópico	Ponto de corte CF	Medidas de desfecho				Correlação	
	DC	CU					Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valor <i>r</i>	P valor
Molander <i>et al</i> 2013	183	69	Misto	SES-CD; Mayo	≤2; ≤1	<100	71	71	85	50	0,55	<0,0001
Vieira <i>et al</i> 2009	38	40	Adultos	CDEIS; Mayo	≤2; ≤2	>200,01	60	79	88	45	-	0
Schoepfer <i>et al</i> 2008	36	28	Adultos	SES-CD; Rachmilewitz	≤19; ≤4	50	77	97	75	98	0,784	<0,0001
Canani <i>et al</i> 2008	26	32	Crianças	Saverymuttu	≤1	143	79	97	76	98	0,722	≤0,05
Fagerberg <i>et al</i> 2007	27	10	Crianças	Saverymuttu	-	<85,7	75	76	-	-	-	<0,001
Silberer <i>et al</i> 2005	21	18	Adultos	Stange	-	18,6	75	77	-	-	-	<0,0001
Roseth <i>et al</i> 2004	17	28	Adultos	Farup	-	<50	71	78	79	71	0,53	-
Bunn <i>et al</i> 2001	2	9	Crianças	Saverymuttu	-	-	88	38	62	73	-	<0,05

CDEIS, *Crohn's disease endoscopic index of severity*; CF, calprotectina fecal; CU, Colite ulcerativa; DC, Doença de Crohn; Farup, *Non-standard endoscopic scoring system*; Mayo, *Mayo endoscopic sub-scoring of ulcerative colitis*; Rachmilewitz, *Rachmilewitz endoscopic score*; Saverymuttu, *Non-standard endoscopic scoring system*; SES-CD, *Simple endoscopic score for Crohn's disease*; Stange, *Non-standard endoscopic scoring system*; VPP, Valor Preditivo Positivo; VPN, Valor Preditivo Negativo.

Mosli et al 2015 (54)

Mosli e colaboradores (2015) analisaram através da condução de uma revisão sistemática com metanálise a acurácia diagnóstica da proteína C reativa, calprotectina fecal e da lactoferrina fecal para avaliação da atividade da doença em pacientes sintomáticos com diagnóstico de RCU ou DC. Para responder a este objetivo, foram conduzidas buscas estruturadas nas bases de dados Medline e Embase, na biblioteca Cochrane e *ISI Web of Knowledge* até novembro de 2014, além de buscas manuais nas referências e na literatura cinza². Foram incluídos estudos de coorte e caso-controle que avaliaram a acurácia diagnóstica da proteína C reativa sérica, da calprotectina fecal e da lactoferrina fecal para avaliação da atividade da doença em pacientes previamente diagnosticados com RCU ou DC com sintomas sugestivos de doença ativa avaliada por colonoscopia. Estudos que incluíram voluntários saudáveis ou pacientes com síndrome do intestino irritável também foram incluídos. Não foram estabelecidos limites de idiomas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 19 estudos foram incluídos para análise, sendo 17 avaliando a calprotectina fecal. Aqui serão relatados apenas os resultados relacionados à calprotectina fecal comparada ao uso de exame endoscópico.

Na Figura 5, na Figura 6 e na Figura 7 estão demonstrados os achados de sensibilidade e especificidade, para DII em geral, apenas aqueles com RCU e apenas aqueles com DC, respectivamente, descritos em cada um dos estudos incluídos e, também, a medida combinada da metanálise. As medidas combinadas de sensibilidade foram 0,88 (IC95% 0,84-0,90), 0,88 (IC95% 0,84-0,92) e 0,87 (IC95% 0,82-0,91) para DII em geral, apenas aqueles com RCU e apenas aqueles com DC, respectivamente. Já as medidas combinadas de especificidade foram 0,73 (IC95% 0,66-0,79), 0,79 (IC95% 0,68-0,87) e 0,67 (IC95% 0,58-0,75) para DII em geral, apenas aqueles com RCU e apenas aqueles com DC, respectivamente.

² Definida como o que é produzido em todos os níveis do governo, institutos, academias, empresas e indústria, em formato impresso e eletrônico, mas que não é controlado por editores científicos ou comerciais. Fonte: http://ses.sp.bvs.br/local/File/literatura%20cinzenta_trad.pdf

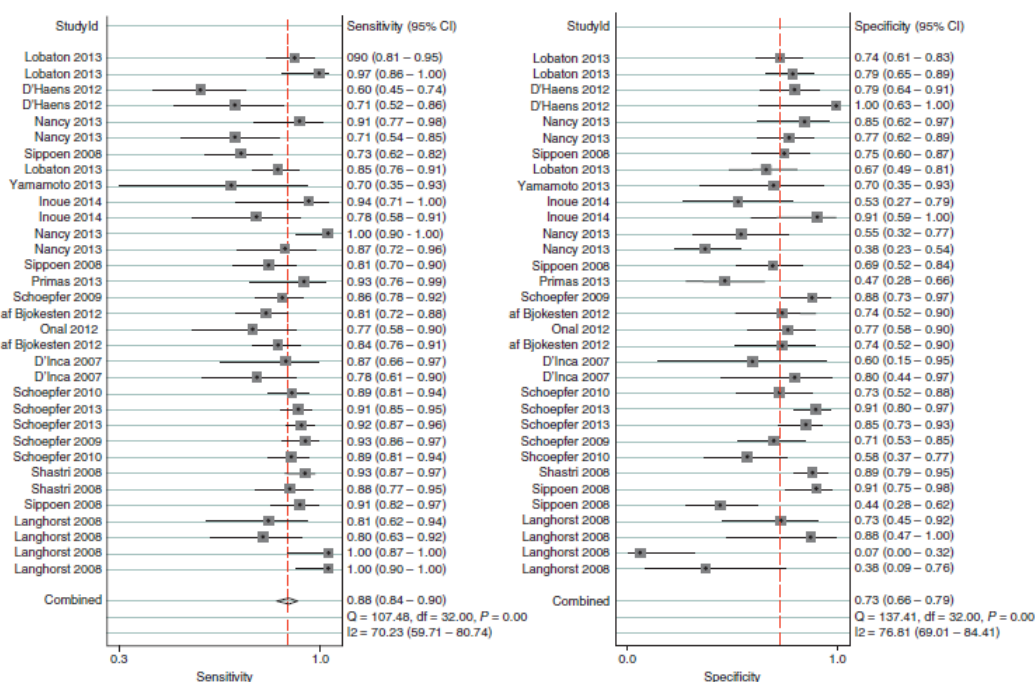


Figura 5. Gráfico de floresta demonstrando a sensibilidade e a especificidade, média e por estudo, da calprotectina fecal em indivíduos com DII confirmada por colonoscopia, com a respectiva estatística de heterogeneidade. Adaptado de Mosli *et al* 2015.

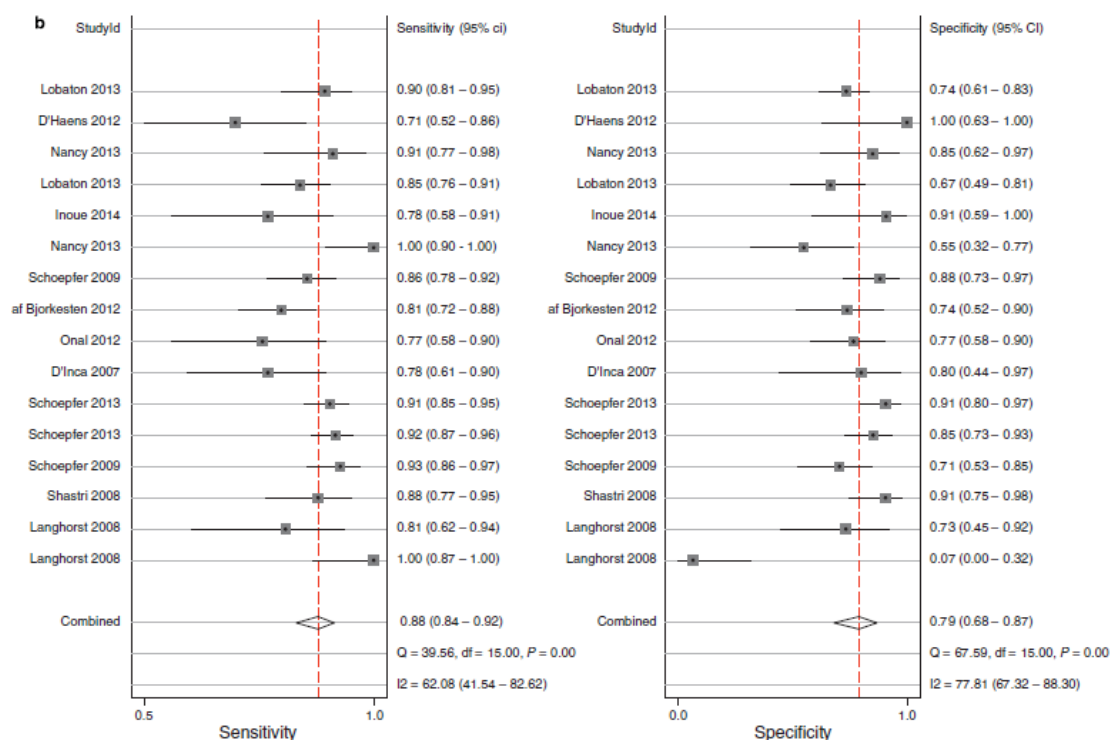


Figura 6. Gráfico de floresta demonstrando a sensibilidade e a especificidade, média e por estudo, da calprotectina fecal em indivíduos com retocolite ulcerativa confirmada por colonoscopia, com a respectiva estatística de heterogeneidade. Adaptado de Mosli *et al* 2015.

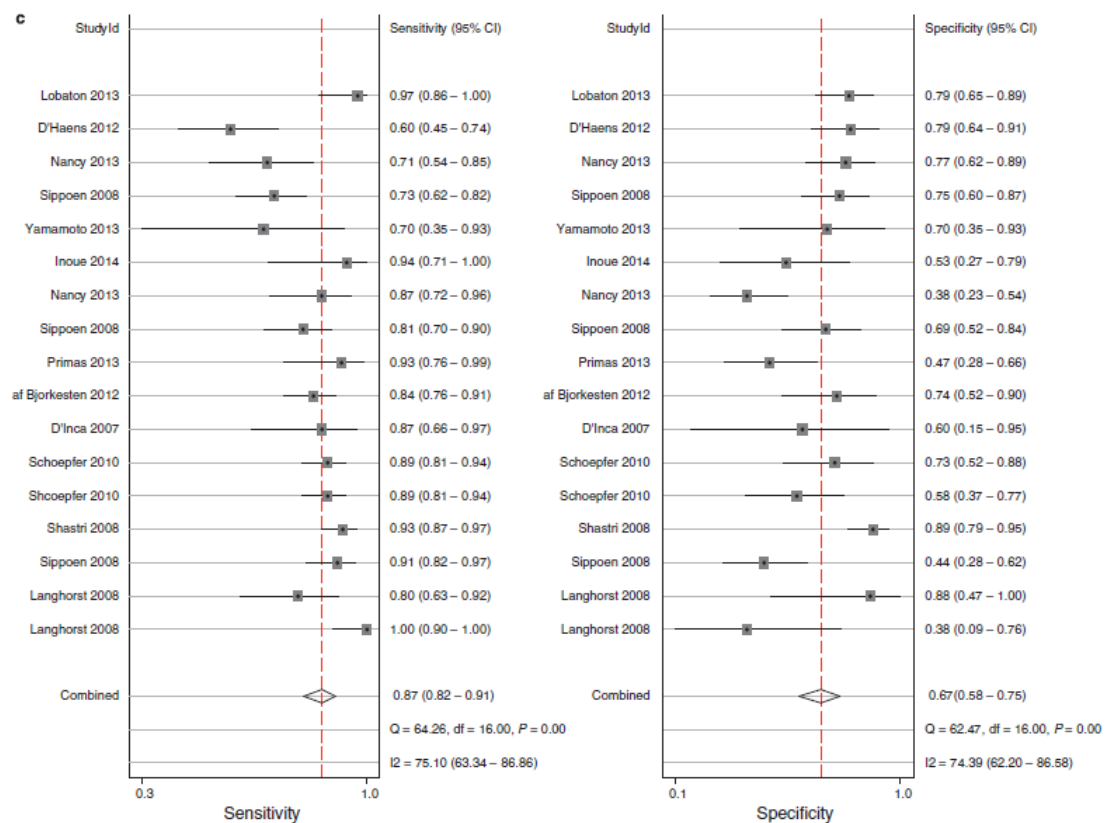


Figura 7. Gráfico de floresta demonstrando a sensibilidade e a especificidade, média e por estudo, da calprotectina fecal em indivíduos com doença de Crohn confirmada por colonoscopia, com a respectiva estatística de heterogeneidade. Adaptado de Mosli *et al* 2015.

A

Tabela 12 demonstra além da medida combinada de sensibilidade e especificidade para DII em geral, apenas aqueles com RCU e apenas aqueles com DC, os achados combinados da razão de verossimilhança (RV) positiva e negativa, área sob a curva e razão de chances de diagnóstico para cada uma das condições.

A área sob a curva define a probabilidade do teste em detectar os verdadeiro-positivos e os verdadeiro-negativos, ou seja, expressa a acurácia do teste, enquanto a razão de chances de diagnóstico expressa quantos pacientes teriam o diagnóstico correto, para cada paciente que não teria. A razão de chance pode também ser transformada em probabilidade através da fórmula: Probabilidade de diagnóstico = $OR/OR+1$. As RV combinam sensibilidade e especificidade para quantificar o quão útil um novo teste diagnóstico é para aumentar ou diminuir a probabilidade de ter uma doença em comparação com a prevalência dessa doença (probabilidade pré-teste) na população estudada. A RV+ varia de 1 a infinito, e uma RV+ igual a 1 indica que a probabilidade de resultado positivo do teste é a mesma para pacientes com e sem a doença, já uma RV+ maior que 1 corrobora a presença da doença; quanto maior a RV+, maior será a probabilidade de que o resultado positivo do teste aumente a probabilidade de doença. A RV- varia de 1 a 0, e quanto mais próxima de 0 a RV for, menor será a probabilidade de doença na presença de resultado negativo do teste.

Foram também demonstrados quatro cenários diferentes excluindo-se estudos que incluíram controles saudáveis não submetidos à colonoscopia, que incluíram qualquer paciente sem informação sobre o diagnóstico de DII, um estudo que avaliou pacientes com sintomas gastrointestinais menores e dois estudos que foram publicados apenas no formato de resumo.

Tabela 12. Acurácia diagnóstica da calprotectina fecal para doença ativa avaliada por colonoscopia. Adaptado de Mosli *et al*, 2015.

Marcador	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	RV Positiva (IC95%)	RV Negativa (IC95%)	AUC (IC95%)	OR de diagnóstico (IC95%)
Doença Inflamatória Intestinal	0,88 (0,84-0,90)	0,73 (0,66-0,79)	3,2 (2,6-4,1)	0,17 (0,14-0,21)	0,89 (0,86-0,91)	19 (13-27)
Doença de Crohn	0,87 (0,87-0,91)	0,67 (0,58-0,75)	2,7 (2,1-3,4)	0,19 (0,14-0,27)	0,85 (0,82-0,88)	14 (9-22)
Colite ulcerativa	0,88 (0,84-0,92)	0,79 (0,68-0,87)	4,2 (2,8-6,4)	0,15 (0,11-0,20)	0,91 (0,89-0,94)	28 (18-46)
Análise de sensibilidade 1^a	0,87 (0,82-0,90)	0,71 (0,62-0,78)	3 (2,3-3,8)	0,19 (0,14-0,24)	0,87 (0,84-0,90)	16 (11-23)
Análise de sensibilidade 2^a	0,87 (0,83-0,91)	0,71 (0,63-0,78)	3 (2,3-3,9)	0,18 (0,13-0,24)	0,88 (0,85-0,91)	19 (14-28)
Análise de sensibilidade 3^a	0,88 (0,84-0,91)	0,73 (0,66-0,79)	3,2 (2,5-4,1)	0,17 (0,13-0,21)	0,89 (0,86-0,92)	19 (14-28)
Análise de sensibilidade 4^a	0,87 (0,83-0,90)	0,72 (0,65-0,78)	3,1 (2,5-3,9)	0,18 (0,14-0,23)	0,88 (0,85-0,91)	17 (12-24)

AUC, área sob a curva; OR, *Odds Ratio*; RV, Razão de verossimilhança. ^aAnálise de sensibilidade 1: excluindo estudos que incluíram controles saudáveis não submetidos à colonoscopia; ^aAnálise de sensibilidade 2: excluindo estudos que incluíram qualquer paciente sem informação sobre o diagnóstico de doença inflamatória intestinal; ^a Análise de sensibilidade 3: excluindo um estudo que avaliou pacientes com sintomas gastrointestinais menores; e ^a Análise de sensibilidade 4: excluindo dois estudos que foram publicados apenas no formato de resumo.

Quanto às estimativas dos estudos individuais de acordo com os diferentes pontos de corte da calprotectina fecal utilizados, a análise da curva ROC mostrou ponto de corte ótimo de 50 µg/g (Figura 8).

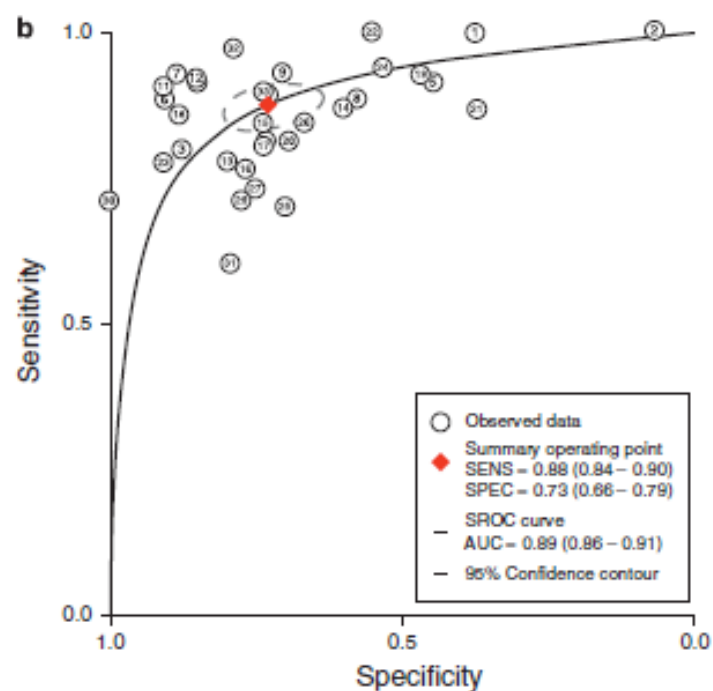


Figura 8. Curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) com regiões preditoras e de confiança sobre o ponto médio de operação de sensibilidade e especificidade para calprotectina. Modificado de Mosli *et al* 2015.

A Figura 9 apresenta um gráfico de funil, onde é analisada a possibilidade de vieses de publicação nos estudos incluídos. Não foram observados riscos com significância estatística.

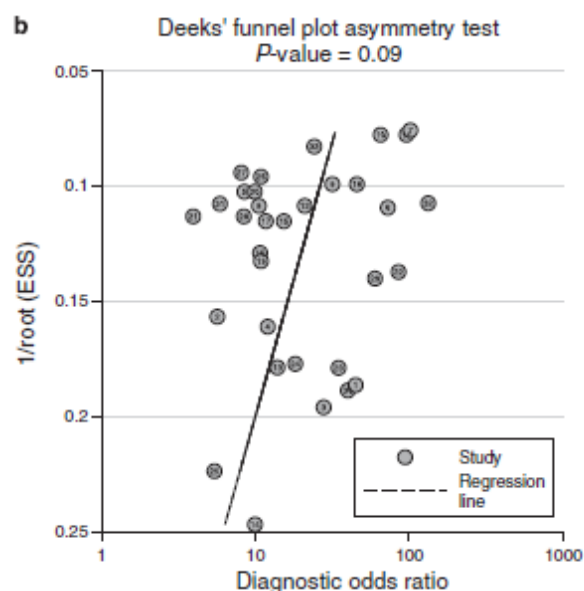


Figura 9. Gráfico de funil com linha de regressão imposta para estudos de calprotectina fecal na DII. Modificado de Mosli *et al* 2015.

Diversos aspectos como delineamento dos estudos, índices de classificação da atividade da doença e o ponto de corte dos testes introduzem heterogeneidade, o que está demonstrado na Figura 10. Não foram identificadas fontes significativas de heterogeneidade.

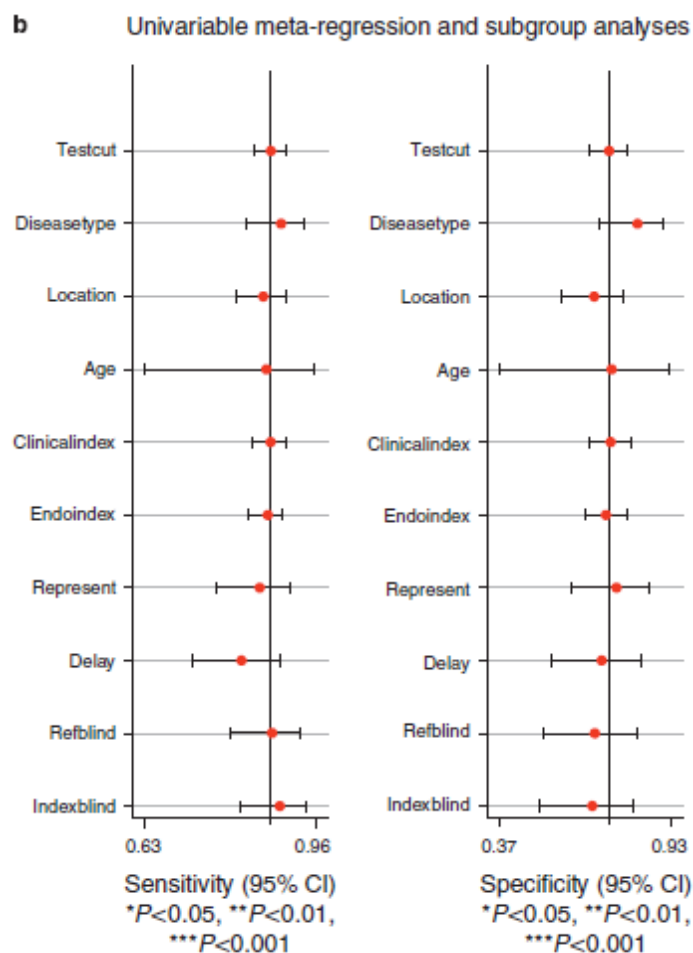


Figura 10. Meta-regressão e análise de subgrupo para fontes de heterogeneidade na calprotectina fecal em estudos de DII. Modificado de Mosli *et al* 2015.

Os dados presentes na Figura 11 visam avaliar a utilidade clínica da calprotectina fecal no contexto da avaliação de sintomas de pacientes com diagnóstico de DII. O gráfico de Fagan apresenta a probabilidade pré-teste de 25% de diagnóstico de DII. Já a Tabela 13 demonstra os valores preditivos do teste com várias probabilidades pré-teste.

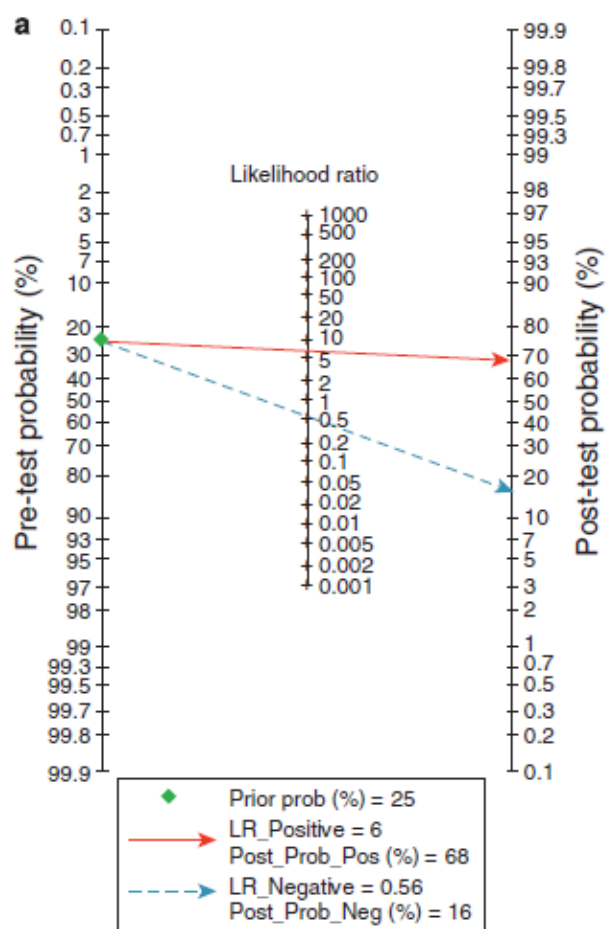


Figura 11. Gráfico de Fagan para calprotectina fecal, com uma probabilidade de 25% detecção de doença ativa no pré-teste demonstrando diferentes probabilidades pós-teste. Modificado de Mosli *et al* 2015.

Tabela 13. Valores preditivos da calprotectina fecal com base na probabilidade pré-teste observada na atividade da DII avaliada por colonoscopia. Adaptado de Mosli *et al*, 2015.

Prevalência	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Razão de verossimilhança positiva ponderada	Razão de verossimilhança negativa ponderada	VPP	VPN
0,25	0,88 (0,84, 0,90)	0,73 (0,66, 0,79)	1,09	0,05	0,52	0,95
0,50	0,88 (0,84, 0,90)	0,73 (0,66, 0,79)	3,26	0,16	0,76	0,86
0,75	0,88 (0,84, 0,90)	0,73 (0,66, 0,79)	9,78	0,49	0,91	0,67

IC95%, Intervalo de Confiança 95%; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo.

O estudo conclui que a calprotectina fecal pode auxiliar na triagem de pacientes com diagnóstico de DII já estabelecido para avaliação endoscópica quando estes apresentam sintomas de doença ativa.

van Rheenen et al 2010 (11)

van Rheenen e colaboradores (2010) analisaram através da condução de uma revisão sistemática com metanálise se a adição do teste de calprotectina fecal à investigação de pacientes com suspeita de DII reduz o número de colonoscopias desnecessárias. Os autores conduziram buscas estruturadas nas bases de dados Medline e Embase, até outubro de 2009, para estudos em língua inglesa. Critérios de elegibilidade para inclusão não foram descritos.

A busca resultou em 179 referências, dos quais 13 foram incluídos para análise. A Figura 12 apresenta as análises de sensibilidade e especificidade dos 13 estudos incluídos de acordo com a faixa etária.

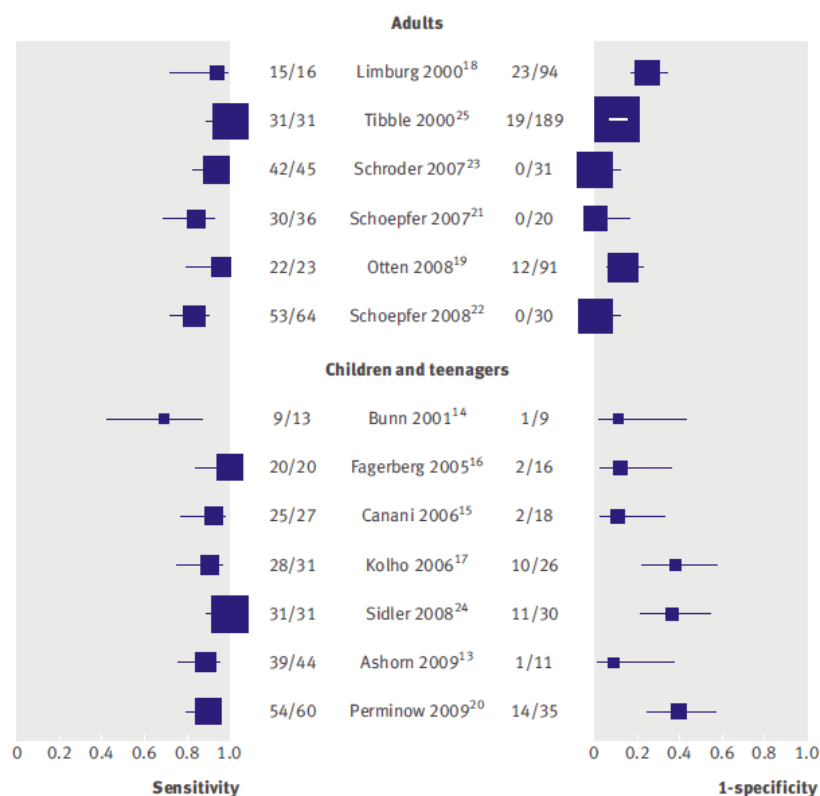


Figura 12. Gráfico de floresta que apresenta a sensibilidade e especificidade do teste de calprotectina fecal no diagnóstico diferencial de DII e doença intestinal não inflamatória. Os gráficos demonstram probabilidades de diagnóstico dos estudos incluídos, IC95% correspondentes, e quadrados com área proporcional ao peso na metanálise. Adaptado de van Rheenen *et al* 2010.

A Figura 13 apresenta os valores descritos na curva ROC para adultos e crianças e adolescentes. Considerando somente os adultos, a sensibilidade foi de 0,93 (IC95%0,85-0,97) e a especificidade de 0,96 (IC95%0,79-0,99). Já entre crianças e adolescentes, a sensibilidade e a especificidade descritas foram de 0,92 (IC95%0,84-0,96) e 0,76 (IC95%0,62-0,86). Comparando-se os dois grupos etários (adultos vs crianças e adolescentes), foi observada uma diferença estatisticamente significativa quanto à especificidade ($p=0,048$).

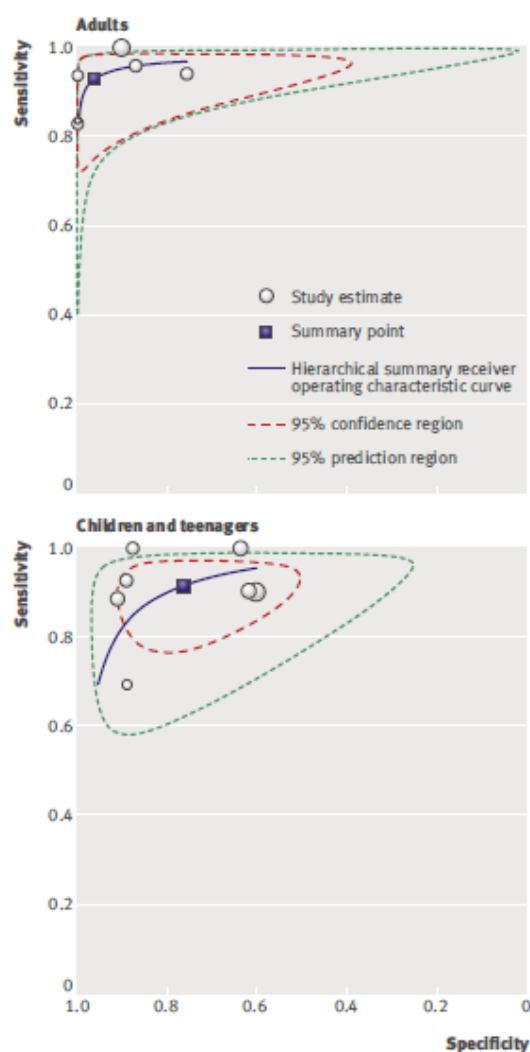


Figura 13. Gráfico ROC (*receiver operating characteristic*) do teste de calprotectina fecal no diagnóstico diferencial de DII e doença intestinal não inflamatória, com intervalo de confiança de 95% e região de predição de 95% para estudos em adultos e crianças e adolescentes. Adaptado de van Rheenen *et al* 2010.

A probabilidade pós-teste de DII está representada através do nomograma de Fagan, apresentado na Figura 14 de acordo com o grupo etário. O uso do teste da calprotectina fecal mudou a probabilidade pós-teste de DII em ambos os grupos. Em adultos com suspeita da doença e uma probabilidade pré-teste de 32% de uma concentração de calprotectina anormal aumenta a probabilidade de diagnóstico de DII para 91% (IC95%77%-97%), onde uma concentração normal reduz a probabilidade a 3% (IC95%1%-11%). Em crianças e adolescentes com suspeita de DII a probabilidade pré-teste é de 61%. Um resultado anormal para a calprotectina aumenta a probabilidade para 86% (IC95%78%-92%), enquanto uma concentração normal reduz a probabilidade a 15% (IC95%7%-28%).

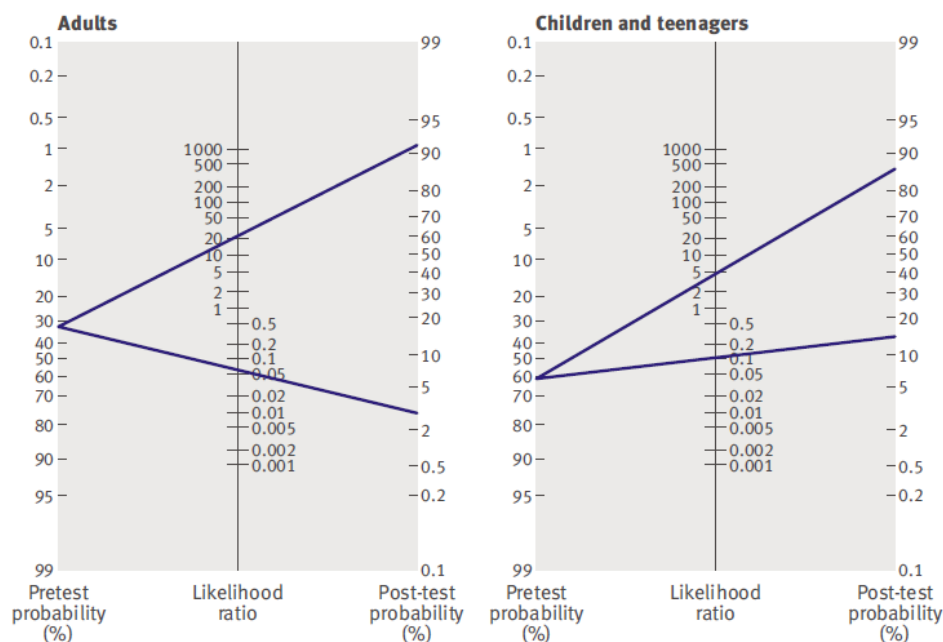


Figura 14. Nomograma de Fagan para calprotectina fecal demonstrando a probabilidade pós-teste de DII após resultado anormal (linha superior) e resultado normal (linha inferior) em adultos e crianças e adolescentes. Adaptado de van Rheenen *et al* 2010.

Na Tabela 14 estão demonstradas as implicações das análises de sensibilidade e especificidade para a prática clínica. Em um cenário hipotético de 100 adultos com suspeita de DII (e uma prevalência geral média de 32%), três pacientes (falsos positivos) sem a doença seriam encaminhados para colonoscopia e dois pacientes (falsos negativos) que teriam necessidade não fariam o procedimento. Já entre crianças e adolescentes, também em um cenário hipotético de 100 crianças com suspeita da doença (e prevalência de 61%), nove pacientes (falsos positivos)

sem a doença seriam encaminhados para colonoscopia e cinco pacientes (falsos negativos) que teriam necessidade não fariam o procedimento. Os achados acerca da sensibilidade e da confiabilidade são classificados como críticos para a tomada de decisão.

Tabela 14. Consequências da análise de sensibilidade e especificidade combinada da calprotectina fecal para os desfechos dos pacientes. Adaptado de van Rhee *et al* 2010.

Resultado do teste	Nº por 100 pacientes (prevalência de DII)			Influência presumida no desfecho do paciente	Importância*
	Adultos (32%)	Crianças e adolescentes (61%)			
Verdadeiro positivo	30	56		Benefício de atrasos e tratamento precoce.	8
Verdadeiro negativo	65	30		Benefício da tranquilidade e de evitar exames invasivos.	8
Falso positivo	3	9		Detrimento da exposição ao procedimento invasivo; pode se beneficiar da colonoscopia para um diagnóstico correto.	7
Falso negativo	2	5		Detrimento do diagnóstico atrasado.	9
Complicações	-	-		Não tem relato confiável.	5
Custo	-	-		Sem dados disponíveis.	3

DII, doença inflamatória intestinal. *7-9: crítico para a tomada de decisão, 4-6: importante, mas não crítico para a tomada de decisão e 1-3: de pouca importância para os pacientes.

A revisão conclui que a medida dos níveis de calprotectina fecal é uma ferramenta útil para a identificação de pacientes que provavelmente precisarão de colonoscopia para confirmação de suspeita de DII. A especificidade demonstrou ser significativamente maior em estudos em população adulta do que naqueles envolvendo crianças e adolescentes. No entanto ressalta a presença de heterogeneidade na literatura abordada, o que deve ser levado em consideração para a generalização dos achados. De acordo com a análise de consequências para a prática clínica, no cenário hipotético de 100 pacientes, teriam sido evitadas 65 colonoscopias (verdadeiros negativos).

Revisões sistemáticas incluindo indivíduos adultos

Para este subgrupo populacional foram identificadas três revisões sistemáticas que estão descritas em ordem decrescente de acordo com o ano de publicação.

Heida et al 2017 (55)

Heida e colaboradores (2017) conduziram uma revisão sistemática com a finalidade de avaliar quando o monitoramento da calprotectina fecal pode ser utilizado para detectar sinais iminentes da doença e remissão sustentada. As bases de dados Medline e Embase e a Biblioteca Cochrane foram utilizadas para conduzir buscas estruturadas até abril de 2016. Foram selecionados para a revisão artigos em inglês que seguiram pelo menos 10 pacientes em remissão no início do acompanhamento e apresentaram pelo menos duas medidas consecutivas da calprotectina fecal, além de estabelecer um ponto de corte para a calprotectina fecal. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 6 estudos foram incluídos na revisão, porém aqui serão descritos somente os resultados daqueles que utilizaram a colonoscopia como método padrão para avaliação da doença.

A Tabela 15 demonstra os achados descritos nos cinco estudos que utilizaram a colonoscopia como método padrão para avaliação da doença e foram incluídos na revisão. A maioria dos estudos individuais demonstra que pacientes assintomáticos com a os níveis de calprotectina fecal saindo da normalidade na medida seguinte têm um maior risco de recorrência nos 2 a 3 meses seguintes. A frequência de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos variou de 13 a 40 e de 20 a 63 em 100 pacientes, respectivamente. Já a frequência de falsos positivos e falsos negativos variou de 4 a 30 e de 4 a 16 em 100 pacientes, respectivamente. Os autores ressaltam a grande variabilidade nos pontos de corte da análise da calprotectina fecal entre os estudos, o que não permitiu que a análise da influência deste método fosse conduzida.

A Tabela 16 demonstra implicações que a estratégia de monitoramento da calprotectina fecal pode gerar no tratamento da DII sob a perspectiva do paciente. O autor assume que o monitoramento deste parâmetro serve para melhorar os desfechos relacionados ao paciente.

O autor conclui que o monitoramento da calprotectina fecal pode ser um bom preditor da remissão em pacientes com DII, permitindo a adoção de estratégias de tratamento de maneira pró-ativa. No entanto, ressalta a necessidade de condução de estudos maiores para avaliar esta hipótese.

Tabela 15. Características dos estudos de monitoramento da calprotectina fecal. Adaptado de Heida *et al* 2017.

Estudo	Teste CF	Limite superior de normalidade (em µg/g)	Base do diagnóstico de recorrência	Probabilidade de pré-teste de recorrência	Probabilidade pós-teste de recorrência		Tempo entre o afastamento da faixa de normalidade e a recorrência	N por 100 pacientes			
					Tendência superior na CF fora da faixa normal (IC95%)	Valores consecutivos na faixa normal (IC95%)		Verdadeiros positivos	Verdadeiros negativos	Falsos positivos	Falsos negativos
De Vos 2013	PhiCal	300	C&E	33%	83% (61-94)	20% (15-27)	3 meses	17	63	4	16
Jauregui-Amazega 2014	Cerba internacional	250	E	27%	53% (33-73)	18% (12-26)	3 meses	13	62	11	14
Lasson 2015	Buhlmann	300	C	50%	57% (47-67)	33% (15-58)	Desconhecido	40	20	30	10
Molander 2015	Calpro	200	E	31%	57% (36-76)	20% (12-30)	2-4 meses	17	57	12	14
Yamamoto 2015	Canton	55	E	30%	66% (52-94)	6% (2-16)	2 meses	26	56	14	4

C, recorrência por avaliação clínica; CF, calprotectina fecal; E, recorrência por avaliação endoscópica; IC95%, Intervalo de Confiança 95%; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo.

Tabela 16. Implicações dos resultados dos testes de calprotectina fecal. Adaptado de Heida et al 2017.

Desfechos	Consequências	Importância*
Verdadeiros positivos	<i>Interpretação:</i> Paciente tem doença ativa, apesar de não apresentar sintomas. <i>Provável desfecho para o paciente:</i> Pode se beneficiar com menos demora e potencial ajuste precoce do tratamento (intensificar/mudar/adicionar).	Crítico
Verdadeiros negativos	<i>Interpretação:</i> Paciente está em remissão. <i>Provável desfecho para o paciente:</i> Benefício da garantia de um resultado negativo.	Crítico
Falsos positivos	<i>Interpretação:</i> Pacientes em remissão, calprotectina fecal elevada. <i>Provável desfecho para o paciente:</i> Exposição ao sobretratamento.	Crítico
Falsos negativos	<i>Interpretação:</i> Paciente tem doença ativa, mas não é diagnosticado (ainda). <i>Provável desfecho para o paciente:</i> Atraso no diagnóstico e ajuste atrasado na terapia. Falsa garantia levando a ignorar sintomas.	Crítico
Resultados inconclusivos	<i>Interpretação:</i> Não garante que este aumento da calprotectina fecal é clinicamente relevante. <i>Provável desfecho para o paciente:</i> Aumento da ansiedade pela incerteza até o próximo resultado de exame de calprotectina fecal. Pode se beneficiar da prevenção de sobretratamento.	Crítico
Complicações do teste	Pode ser percebido como insalubre.	Não importante
Utilização de recursos (custo)	Aumenta o custo para testes diagnósticos ambulatoriais, no entanto, a colonoscopia tem implicações de recursos muito maiores. O monitoramento domiciliar baseado na calprotectina fecal pode reduzir o custo de exames de saúde para pacientes ambulatoriais.	Importante

*GRADE recomenda a classificação de cada desfecho como “crítico para a tomada de decisão”, “importante, mas não crítico para a tomada de decisão” ou “não importante”.

Qiu et al 2015 (56)

Qiu e colaboradores (2015) conduziram uma revisão sistemática com metanálise com a finalidade de determinar o valor do uso da calprotectina fecal como um marcador substituto da recorrência pós-operatória em pacientes com DC e ressecção ileal ou ileocólica. Para isto, foram conduzidas buscas estruturadas nas bases de dados Medline via Pubmed, Embase, ISI *Web of Science* e registro Cochrane de ensaios clínicos até agosto de 2014. Foram incluídos estudos nos quais a calprotectina fecal foi utilizada para investigar a suspeita de recorrência pós-operatória em DC, com dados de validade e confiabilidade suficientes que pudessem ser extraídos do estudo e que a histopatologia ou colonoscopia foi utilizada como método padrão-ouro. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 estudos foram incluídos na revisão, gerando um total de 613 indivíduos para análise.

A Figura 15 apresenta o gráfico de floresta onde são demonstrados os achados dos estudos individuais incluídos no estudo. As medidas combinadas de sensibilidade e especificidade para a utilidade da concentração da calprotectina fecal durante a investigação de recorrência pós-operatória foram 0,82 (IC95%0,73-0,89) e 0,61 (IC95%0,51-0,71), respectivamente (

Tabela 17). As estimativas de razão de verossimilhança positiva e negativa observada foram 2,11 (IC95%1,68-2,66) e 0,29 (IC95%0,20-0,44), respectivamente. Além disso, uma razão de chance de diagnóstico foi estimada em 7,19 (IC95%4,31-11,99).

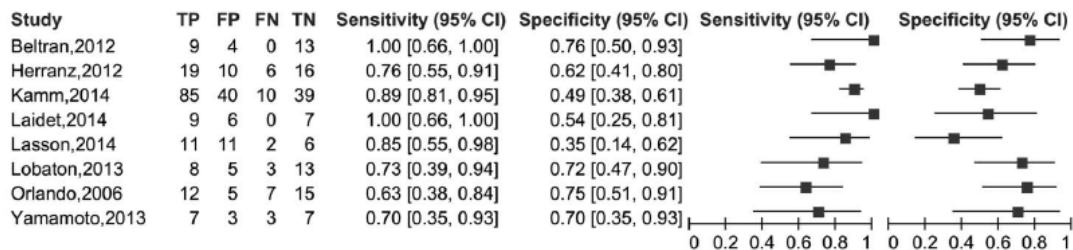


Figura 15. Gráficos de floresta da sensibilidade e especificidade sobre a avaliação da acurácia diagnóstica da calprotectina fecal durante a investigação de suspeita de recorrência avaliada por colonoscopia no pós-operatório de doença de Crohn. Adaptado de van Qiu *et al* 2015.

Tabela 17. Resultados combinados da calprotectina fecal na avaliação da recorrência no pós-operatório de doença de Crohn. Adaptado de Qiu *et al* 2015.

Índice	Recorrência endoscópica			Escore RS (IC95%)	Ressecção ileocólica (IC95%)	Recorrência clínica ^a (IC95%)
	Tipos de análise da CF					
	Geral (IC95%)	Calprest (IC95%)	Bühlmann (IC95%)			
Sensibilidade	0,82 (0,73-0,89) ^{b,c}	0,75 (0,62-0,86) ^{b,c}	0,88 (0,81-0,93)	0,83 (0,73-0,89)	0,83 (0,72-0,90)	0,59 (0,47-0,71)
Especificidade	0,61 (0,51-0,71)	0,70 (0,57-0,81)	0,51 (0,42-0,60)	0,59 (0,48-0,70)	0,61 (0,49-0,72)	0,88 (0,80-0,93)
Razão de verossimilhança positiva	2,11 (1,68-2,66)	2,43 (1,64-3,60)	1,73 (1,42-2,09)	2,05 (1,62-2,58)	2,15 (1,65-2,80)	5,10 (2,91-8,93)
Razão de verossimilhança negativa	0,29 (0,20-0,44)	0,40 (0,22-0,74)	0,26 (0,16-0,42)	0,28 (0,18-0,43)	0,28 (0,18-0,43)	0,47 (0,31-0,72)
Odds Ratio de diagnóstico	7,19 (4,31-11,99)	6,44 (2,45-16,93)	7,40 (3,87-14,16)	7,21 (4,21-12,35)	7,78 (4,44-13,65)	11,23 (4,29-29,35)
Área sob a curva (SEM)	0,77 (0,74-0,81) ^d	0,76 (0,07)	0,78 (0,10)	0,74 (0,70-0,77) ^d	0,79 (0,75-0,82) ^d	0,97 (0,04)

^aDevido a falta de evidências disponíveis, uma área sob a curva ponderada foi realizada para avaliar a interação entre a sensibilidade e a especificidade da calprotectina fecal. ^bHeterogeneidade significativa. ^cAplicado modelo de efeito aleatório. ^d Estimativas combinadas com intervalo de confiança 95% foram calculadas ao invés do erro padrão da média (SEM) com base no modelo de efeitos fixos padrão.

Na Figura 16, é apresentada a curva ROC analisando o valor diagnóstico dos estudos. Os resultados de acurácia foram similares entre os estudos e não houve evidência de efeito limite ou um efeito limite aparente. O valor de λ 1,85 (IC 95%1,06-2,64) foi sugestivo de boa acurácia.

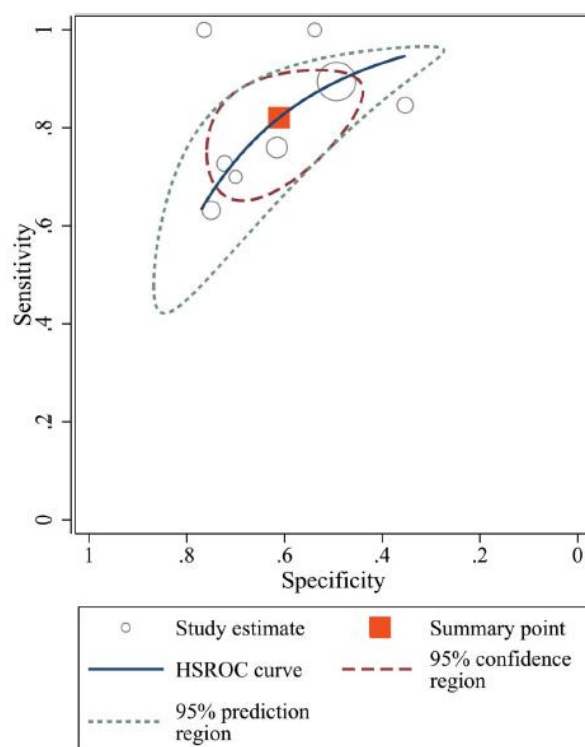


Figura 16. Curva ROC da medida sumário. O valor de β 20,25 (95% CI, 21,49 a 0,98; $Z=-0,40$; $P=0,69$) foi sugestivo de simetria da curva ROC, e o valor de λ 1,85 com IC 95% (1,06-2,64) foi sugestivo de boa acurácia. Quadrado vermelho sólido: sensibilidade e especificidade combinadas; Linha pontilhada marrom: 95% de região credível (intervalo de confiança equivalente bayesiano); linha pontilhada azul, 95% de região de previsão para valores futuros de sensibilidade/especificidade de estudos neste contexto. A área do símbolo é proporcional ao tamanho do estudo. O valor de λ refere-se à capacidade de discriminação no teste de diagnóstico. Adaptado de van Qiu *et al* 2015.

O estudo conclui que a calprotectina fecal tem alta sensibilidade e valor preditivo negativo para a identificação de recorrência endoscópica e que o uso rotineiro deste método deve melhorar a habilidade de avaliação da recorrência pós-operatória a DC, resultando em menores taxas de colonoscopia. No entanto, também ressalta a necessidade de condução de outros estudos com delineamento apropriado para confirmar esta hipótese.

Lin et al 2014 (57)

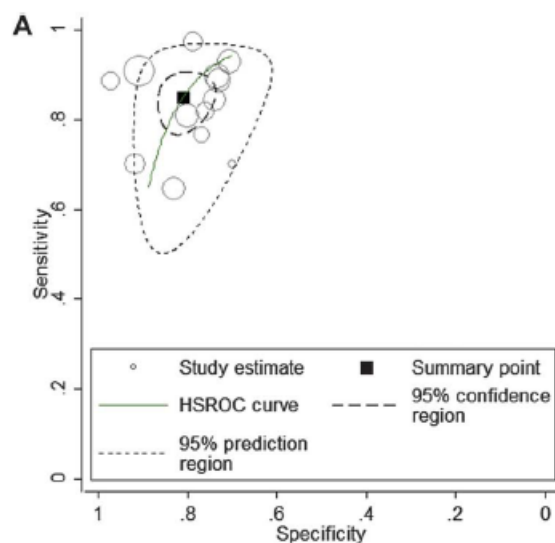
Lin e colaboradores (2014) conduziram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica da CF na avaliação da atividade inflamatória da DII. Para isto, uma busca estruturada foi conduzida nas bases de dados Medline, Embase, ISI *Web of Science* e Biblioteca Cochrane até dezembro de 2013. Foram incluídos estudos que utilizaram a

calprotectina fecal para o monitoramento da atividade da DII, utilizaram um sistema de escore endoscópico como referência padrão para avaliar a atividade inflamatória e que forneciam dados suficientes para análise. Após aplicação dos critérios de seleção, 13 estudos foram incluídos na revisão.

A Figura 17, a Figura 18 e a Figura 19 representam a curva ROC para a utilidade do teste de calprotectina fecal na avaliação da atividade da DII, RCU e DC, respectivamente.

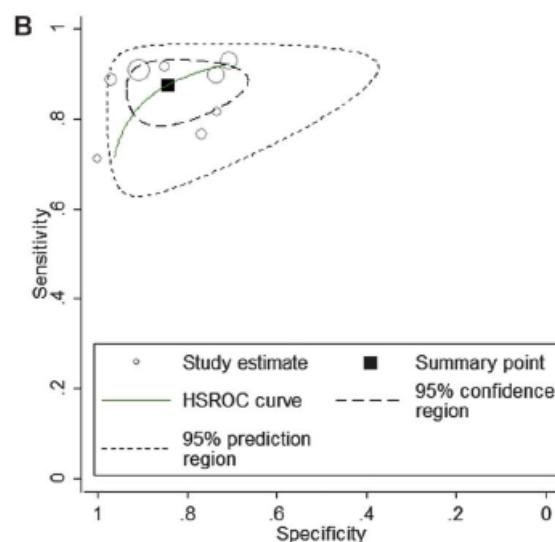
Para DII, as medidas resumo de sensibilidade e especificidade foram 0,85 (IC95%0,82-0,87) e 0,81 (IC95%0,77-0,84), respectivamente. Já a razão de chances de diagnóstico e área sob a curva foram 22,72 (IC95%14,24-36,25) e 0,89 (IC95%0,86-0,92), respectivamente. Um nível de acurácia relativamente alto foi observado (Figura 17, Tabela 18).

Para RCU, as medidas resumo de sensibilidade e especificidade foram 0,88 (IC95%0,85-0,91) e 0,82 (IC95%0,77-0,86), respectivamente. Já para DC, as medidas resumo de sensibilidade e especificidade foram 0,81 (IC95%0,77-0,84) e 0,81 (IC95%0,76-0,86), respectivamente. Os resultados sugerem que o teste de calprotectina fecal demonstra melhores resultados na avaliação da atividade da doença em casos de RCU do que em casos de DC (Figura 18, Figura 19, Tabela 18).



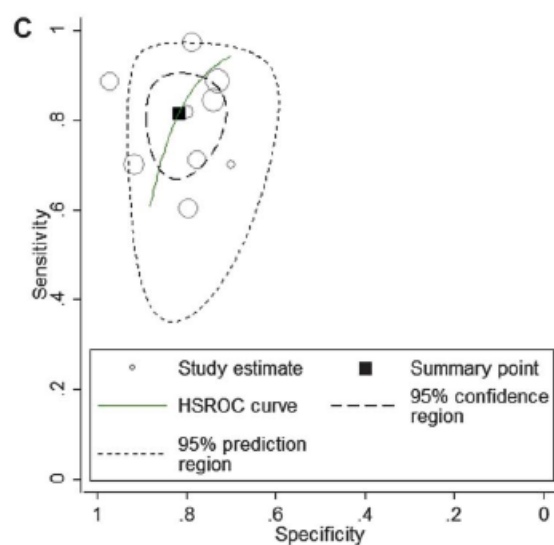
A região de confiança indica a precisão com a estimativa, que consiste nos valores mais prováveis da verdadeira sensibilidade e especificidade do resumo. A região de predição prevê a verdadeira sensibilidade e especificidade de um estudo futuro. As estimativas individuais do estudo são representadas em círculos, com tamanho proporcional ao peso do estudo.

Figura 17. Curva ROC para a utilidade do teste de calprotectina fecal na avaliação da atividade da DII, com ponto de resumo, região de confiança de 95% e região de predição de 95%. Adaptado de Lin *et al* 2014.



A região de confiança indica a precisão com a estimativa, que consiste nos valores mais prováveis da verdadeira sensibilidade e especificidade do resumo. A região de predição prevê a verdadeira sensibilidade e especificidade de um estudo futuro. As estimativas individuais do estudo são representadas em círculos, com tamanho proporcional ao peso do estudo.

Figura 18. Curva ROC para a utilidade do teste de calprotectina fecal FC na avaliação da atividade da colite ulcerativa, com ponto de resumo, região de confiança de 95% e região de predição de 95%. Adaptado de Lin *et al* 2014.



A região de confiança indica a precisão com a estimativa, que consiste nos valores mais prováveis da verdadeira sensibilidade e especificidade do resumo. A região de predição prevê a verdadeira sensibilidade e especificidade de um estudo futuro. As estimativas individuais do estudo são representadas em círculos, com tamanho proporcional ao peso do estudo.

Figura 19. Curva ROC para a utilidade do teste de calprotectina fecal FC na avaliação da atividade da doença de Crohn, com ponto de resumo, região de confiança de 95% e região de predição de 95%. Adaptado de Lin *et al* 2014.

Tabela 18. Diferentes grupos. Adaptado de Lin *et al* 2014.

Índice	Doença inflamatória intestinal	Colite ulcerativa	Doença de Crohn
Área sob a curva (IC95%)	0,89 (0,86-0,92)	0,93 (0,89-0,97)	0,88 (0,83-0,93)
Sensibilidade resumo (IC95%)	0,85 (0,82-0,87)	0,88 (0,85-0,91)	0,81 (0,77-0,84)
Heterogeneidade ^a (<i>P</i> , <i>I</i> ²)	55,20 (0,0000, 78,3%)	15,07 (0,0351, 53,5%)	35,53 (0,0000, 77,5%)
Especificidade resumo (IC95%)	0,81 (0,77-0,84)	0,82 (0,77-0,86)	0,81 (0,76-0,86)
Heterogeneidade ^a (<i>P</i> , <i>I</i> ²)	23,10 (0,0269, 48,1%)	20,91 (0,0039, 66,5%)	14,26 (0,0752, 43,9%)
Pacientes	1.471	744	727

^a Q-valor

A probabilidade pós-teste de DII está representada através do nomograma de Fagan, apresentado na Figura 20. O uso do teste da calprotectina fecal mudou a probabilidade pós-teste de DII em ambos os grupos. Considerando uma probabilidade pré-teste de 66% de uma

concentração de calprotectina anormal aumenta a probabilidade de diagnóstico de DII para 90%, onde uma concentração normal reduz a probabilidade a 26%.

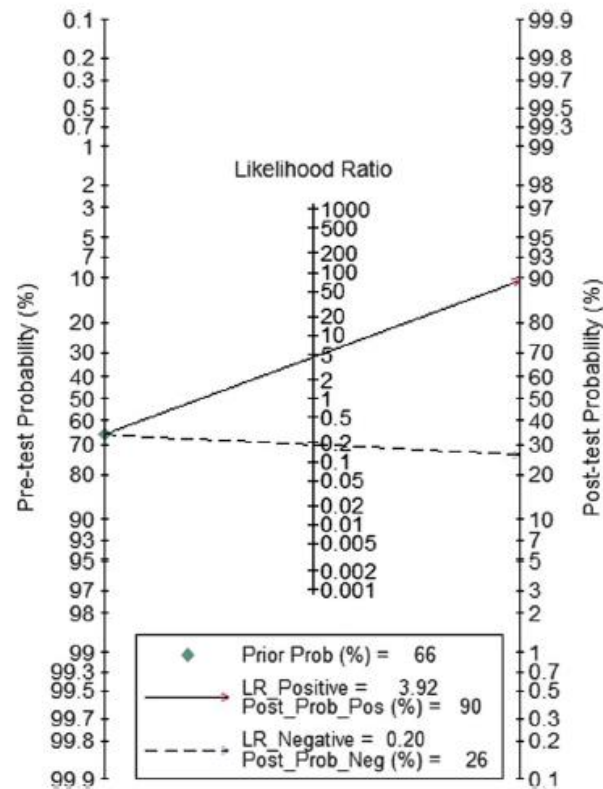


Figura 20. Nomograma de Fagan para demonstrar a probabilidade pós-teste de atividade da DII após resultado positivo da calprotectina fecal (linha superior) e resultado negativo da calprotectina fecal (linha inferior). Adaptado de Lin *et al* 2014.

A

Tabela **19** demonstra a análise de sensibilidade e especificidade para os pontos de corte mais comumente utilizados. Foi possível observar de acordo com o aumento no ponto de corte utilizado, é observada uma diminuição da sensibilidade e um aumento na especificidade.

Tabela 19. Diferentes pontos de corte. Adaptado de Lin *et al* 2014.

Índice	50 µg/g	100 µg/g	250 µg/g
Sensibilidade (IC95%)	0,92 (0,90-0,94)	0,84 (0,80-0,88)	0,80 (0,76-0,84)
Heterogeneidade ^a (P, I ²)	11,72 (0,0195, 65,9%)	8,12 (0,0873, 50,7%)	32,09 (0,0000, 81,3%)
Especificidade (IC95%)	0,60 (0,52-0,67)	0,66 (0,59-0,73)	0,82 (0,77-0,86)
Heterogeneidade ^a (P, I ²)	42,19 (0,0000, 90,5%)	24,27 (0,0001, 83,5%)	14,29 (0,0266, 58,0%)
Razão de verossimilhança positiva (IC95%)	2,33 (1,18-4,61)	2,95 (1,68-5,17)	4,17 (3,15-5,52)
Heterogeneidade ^a (P, I ²)	71,9 (0,0000, 94,4%)	21,58 (0,0002, 81,5%)	7,98 (0,2399, 24,8%)
Razão de verossimilhança negativa (IC95%)	0,13 (0,09-0,19)	0,23 (0,18-0,29)	0,22 (0,14-0,35)
Heterogeneidade ^a (P, I ²)	5,17 (0,2698, 22,7%)	4,10 (0,3931, 2,4%)	26,62 (0,0002, 77,5%)
Pacientes	693	559	763

^a Q-valor

A Figura 21 apresenta o gráfico de funil avaliando a possibilidade de viés de publicação. Apesar de ser observada uma assimetria em decorrência do número de estudos incluídos, não foi observada significância estatística ($p=0,425$).

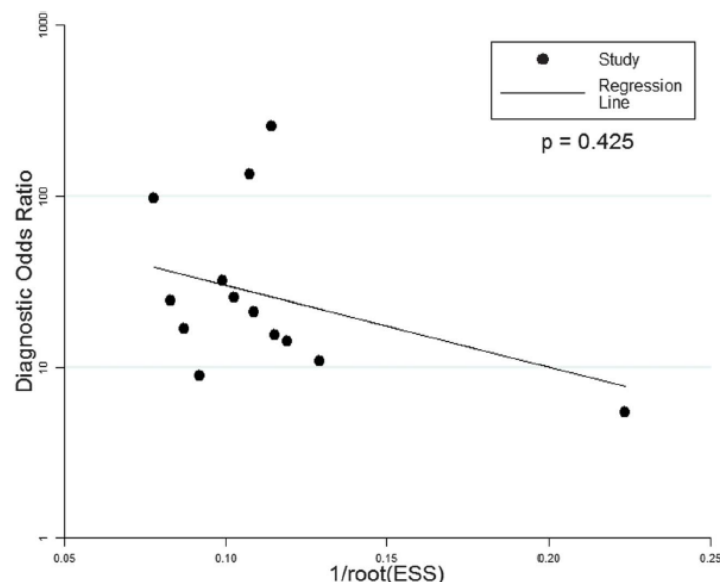


Figura 21. Gráfico de funil para avaliação de viés de publicação. Mostra a correlação entre o logaritmo da Odds ratio de diagnóstico (lnDOR) e o tamanho amostral efetivo. As estimativas dos estudos individuais estão representadas como círculos, com tamanhos proporcionais ao peso do estudo. Adaptado de Lin *et al* 2014.

Os autores concluíram que a medida da calprotectina fecal demonstra ser um teste simples e confiável para medir a atividade da DII, porém aparenta ter melhor desempenho quando utilizado em casos de RCU.

Revisões sistemáticas incluindo crianças e adolescentes

Holtman et al 2016 (58)

Holtman e colaboradores (2016) analisaram através da condução de uma revisão sistemática com metanálise a acurácia de sintomas individuais, sinais e testes não invasivos para DII diagnosticada via colonoscopia em crianças com sintomas gastrointestinais crônicos. Para tal, foram conduzidas buscas estruturadas nas bases de dados Medline e Embase, até setembro de 2014. Foram incluídos estudos em que a população consistia de crianças de 4 a 18 anos com sintomas gastrointestinais sugestivos de DII, que incluíam pelo menos um dos seguintes métodos de avaliação: sinais, sintomas, marcadores (sangue, fezes ou urina), ou ultrassonografia, que o padrão de referência era a colonoscopia, incluindo histopatologia e/ou seguimento clínico, que a condição alvo era a DII, com informação sobre a associação entre os testes de interesse e o diagnóstico de DII, com dados suficientes para construir uma tabela 2x2. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 18 estudos foram incluídos para análise, sendo 10 avaliando a calprotectina fecal. Aqui serão relatados apenas os resultados relacionados à calprotectina fecal comparada ao uso de exame endoscópico.

Na Figura 22 estão demonstrados os resultados acerca da sensibilidade e da especificidade da calprotectina fecal em cada um dos estudos incluídos na revisão. A medida resumo de sensibilidade apresentada foi de 0,99 (IC95% 0,92-1,00) considerando todos os estudos e 1,00 (IC95% 0,86-1,00) excluindo-se dois estudos de caso controle. Já a medida resumo de especificidade apresentada foi de 0,65 (IC95% 0,54-0,74) considerando todos os estudos e 0,69 (IC95% 0,63-0,74), também se excluindo dois estudos de caso controle.

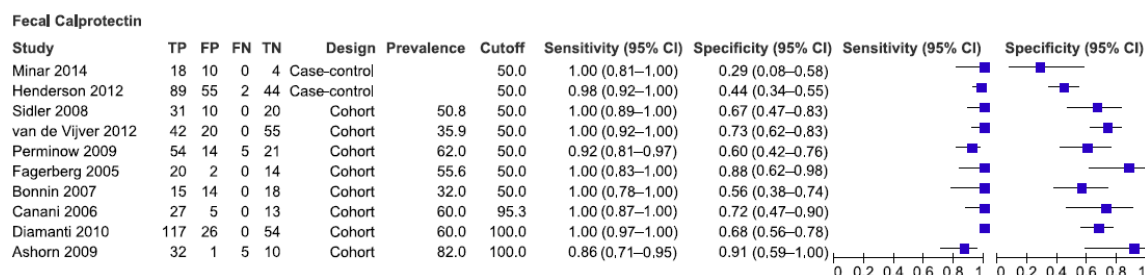


Figura 22. Gráfico de floresta com as informações sobre a sensibilidade e a especificidade da calprotectina fecal demonstrada nos estudos individuais. Adptado de Holtman *et al* 2016.

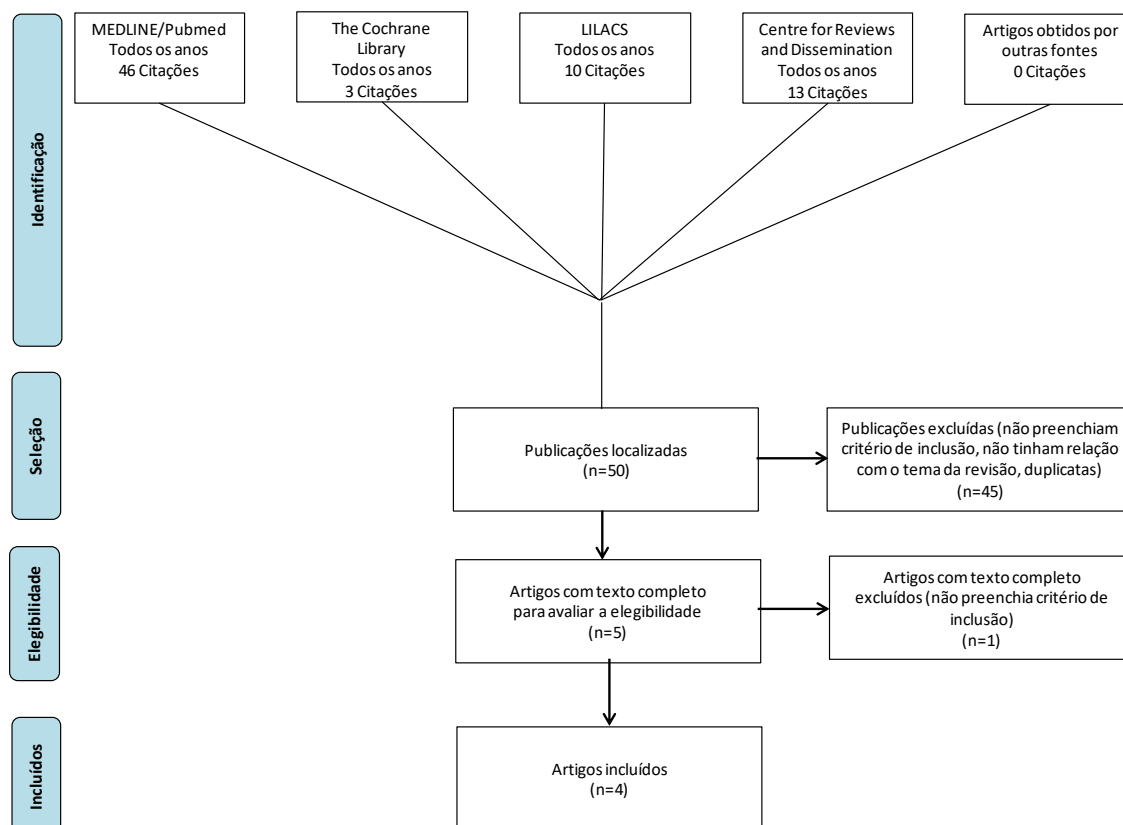
Desta forma, o estudo conclui que a calprotectina fecal apresenta valor clínico, uma vez que apresenta habilidade para selecionar crianças em baixo risco (resultado do teste de calprotectina fecal negativo) para DII.

5.7 Resultados da busca realizada (Estudos econômicos)

5.7.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 50 títulos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 5 estudos para leitura na íntegra, sendo que todos foram incluídos na versão final da revisão de dados econômicos (O total de publicações localizadas já exclui as duplicatas).

Figura 23).



O total de publicações localizadas já exclui as duplicatas.

Figura 23. Fluxograma de seleção de estudos (Estudos econômicos).

5.7.2. Descrição dos estudos econômicos selecionados

Motaganahalli et al 2019 (60)

Os autores conduziram um estudo para investigar a utilidade da calprotectina fecal no processo de tomada de decisão clínica bem como os custos em saúde associados ao monitoramento da atividade da doença em pacientes com DII. Dados retrospectivos foram obtidos através de revisão de prontuários hospitalares a respeito da realização de colonoscopia e outros testes, medicamentos, admissões hospitalares e dados cirúrgicos para dois grupos de pacientes: 1) coorte história pré-introdução de calprotectina fecal (2005 a 2009, período no qual a colonoscopia era usada rotineiramente para avaliar a atividade da DII e calprotectina fecal não estava disponível no centro) e 2) coorte após a introdução da calprotectina fecal de rotina antes da decisão por realizar colonoscopias (2010-2014). Todos os pacientes tinham diagnóstico confirmado de DII. A análise incluiu a ocorrência de recidivas da DII, hospitalizações, cirurgias, mas também modificações no manejo da doença e/ou investigações adicionais (incluindo

qualquer exame de imagem gastrointestinal como tomografia computadorizada, ressonância magnética, radiografia ou enema de contraste), para um período de seguimento de 5 anos.

Para calprotectina fecal, os pontos de corte adotados foram: resultado negativo/normal se calprotectina fecal $<100 \mu\text{g/ml}$, positivo se calprotectina fecal $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ e definitivamente/altamente positivo se calprotectina fecal $\geq 250 \mu\text{g/ml}$. Para a avaliação por colonoscopia, a doença foi considerada ativa quando identificada evidência macroscópica de inflamação consistente com um diagnóstico de base de DII, isto é, um *Simple Endoscopy Score* ≥ 3 ou um escore endoscópico Mayo ≥ 1 para DC e RCU. Pacientes com outras doenças que poderiam ter levado à indicação dos exames e exames indicados por outras razões que não avaliação da atividade da doença foram excluídos.

No total, 357 testes de calprotectina fecal (em 246 pacientes) e 450 colonoscopias (em 268 pacientes) foram realizadas supostamente em razão de avaliação da atividade da DII nos períodos de 5 anos analisados, respectivamente. Em relação aos resultados de calprotectina fecal, 136 (38,0%) eram negativos/normais, 221 (61,9%) eram positivos e, deste subgrupo, 151 (42,2%) eram definitivamente/altamente positivos. Dos 246 pacientes na coorte de calprotectina fecal, para os quais dados completos de colonoscopia estavam disponíveis para o período de seguimento, 181 (73,6%) não realizaram colonoscopias para avaliação da atividade da doença nos 6 meses após o teste de calprotectina fecal, e 149 (60,6%) não realizaram colonoscopia após calprotectina fecal até o final do período de seguimento (mediana de 1,8 anos após o teste de calprotectina fecal). Além disso, pacientes com inflamação mais ativa/definitiva (calprotectina fecal $\geq 250 \mu\text{g/ml}$) tiveram um menor tempo mediano até colonoscopia subsequente do que aqueles com atividade inflamatória normal/negativa (6,0 vs 12,1 meses, $p=0,03$).

No período 2005-2009, 450 colonoscopias foram realizadas para avaliação da atividade da doença (isto é, antes da calprotectina fecal estar disponível), a um custo total de 606.577,50 dólares australianos ou um custo por paciente-ano de 1.887,34 dólares australianos. Em comparação, no período 2010-2014 em que tanto calprotectina fecal quanto colonoscopias estavam disponíveis, 357 testes de calprotectina fecal foram realizados e, então, conforme decisão do médico, 196 colonoscopias subsequentes foram realizadas na mesma coorte. O custo total para este segundo período foi de 282.048,20 dólares australianos ou um custo por paciente-por ano de 968,60 dólares australianos. Houve, portanto, uma redução aparente de custos de 51% com a introdução da calprotectina fecal entre as duas coortes. Para analisar a possibilidade de confundimento em razão de diferenciais entre os períodos analisados para além

da introdução da calprotectina fecal, uma análise de sensibilidade foi realizada em que se assumiu que hipoteticamente, na ausência da calprotectina fecal na coorte 2010-2014, uma colonoscopia teria sido realizada com alta probabilidade em pelo menos 239/357 (66,9%) casos em que a calprotectina fecal foi utilizada. O custo total para este cenário hipotético foi de 322.160,10 dólares australianos, o que representa um aumento de 12,5% comparado ao uso de calprotectina fecal +/- colonoscopia na mesma coorte.

Wright et al 2016 (61)

Os autores conduziram uma análise para investigar o perfil de custo-efetividade de estratégias para prevenir recidiva endoscópica da DC após ressecção intestinal. Trata-se de uma subanálise do estudo denominado POCER que incluiu pacientes que passaram pela cirurgia e foram tratados com terapia farmacológica pós-cirúrgica. Dois terços foram randomizados para cuidado ativo (colonoscopia após 6 meses e intensificação da medicação para recidiva endoscópica) e um terço para terapia farmacológica sem colonoscopia precoce. Colonoscopia aos 18 meses e medidas de calprotectina fecal foram utilizadas para avaliar a recorrência da doença. Dados administrativos, revisão de prontuários e questionários de pacientes foram coletados prospectivamente durante 18 meses. A análise apresentada em Wright *et al* 2018 corresponde a 60 pacientes do estudo POCER com dados completos de utilização de recursos e custos, bem como seguimento pós-cirúrgico completo por pelo menos 6 meses.

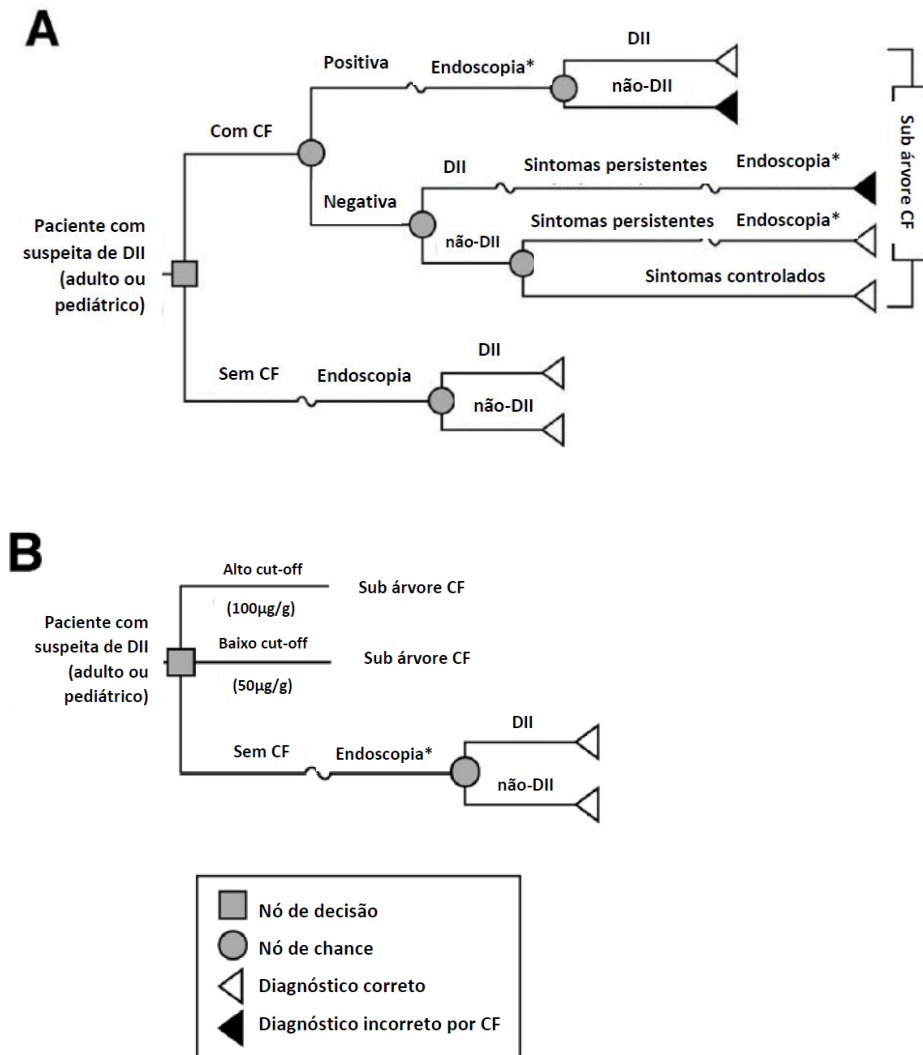
Calprotectina fecal foi medida através de imunoensaio enzimático conforme as instruções do fabricante, sem o conhecimento dos dados clínicos dos pacientes. A calprotectina fecal foi medida no *baseline* (pré-cirúrgico) e com 6, 12 e 18 meses. Os mesmos autores, em análise anterior, já haviam demonstrado que a utilização de medidas de calprotectina fecal pós-operatórias reduz a necessidade de colonoscopia em 47%, quando se adota o ponto de corte de calprotectina fecal > 100 µg/g em pacientes assintomáticos. As análises realizadas no estudo em questão mostraram que a utilização de calprotectina fecal aos 6 e 18 meses para selecionar pacientes com indicação de colonoscopia levaria a uma redução de custos com cuidado pós-cirúrgico da ordem de 1.010 dólares australianos ao longo de 18 meses, com base nos custos de colonoscopias obtidos na coorte do estudo, bem como o custo unitário do exame de calprotectina fecal.

Yang et al 2014 (62)

Yang *et al* 2014 avaliaram o perfil de custo-efetividade da utilização de exames de calprotectina fecal para identificar adultos e crianças que necessitam de confirmação endoscópica de DII. Foram construídos dois modelos analíticos do tipo árvore de decisão: o primeiro para comparar custos e efetividades da realização de calprotectina fecal antes de exame endoscópico com a realização direta da colonoscopia isolada e o segundo para avaliar os custos e efetividades de diferentes pontos de corte de calprotectina fecal (100 µg/g vs 50 µg/g). Foi adotada a perspectiva da fonte pagadora privada, incluindo apenas custos diretos. A população do caso base foi composta por qualquer paciente com suspeita clínica de DII apresentando sintomas gastrointestinais. A medida de desfecho primária foi o custo incremental necessário para evitar um resultado falso negativo usando o nível de calprotectina fecal como passo inicial do diagnóstico de DII.

O Modelo 1 (Figura 24) examina o racional diagnóstico da estratégia com quantificação de calprotectina fecal, antes de avaliação com colonoscopia, para calprotectina fecal positiva (ECF) versus colonoscopia direta (ECD), que é o padrão de cuidado. Na ECF, pacientes com suspeita de DII iniciam a investigação diagnóstico com calprotectina fecal e, se positivos, recebem a avaliação endoscópica padrão com biópsia para detectar DC ou RCU. A abordagem clínica geral é de que qualquer paciente com DII que tenha um falso-negativo com calprotectina fecal retornará com sintomas persistentes e receberá a avaliação endoscópica padrão para confirmar ou descartar potencial DII. Para pacientes sintomáticos, mas que não têm DII, com um teste de calprotectina fecal positivo (isto é, síndrome do intestino irritável), o modelo assume que uma proporção também fará avaliação endoscópica. Os autores assumem sensibilidade e especificidade de 100% para endoscopia e colonoscopia para DII.

O Modelo 2 (Figura 24) examina as diferentes acurácias diagnósticas de dois pontos de corte de calprotectina fecal (50 µg/g vs 100 µg/g), como previamente reportado na literatura. O objetivo é determinar o nível ótimo de calprotectina fecal para maximizar a sensibilidade e a especificidade. Um ponto de corte mais alto resultará em maior especificidade com menos falso positivos, mas será menos sensível com mais falso negativos.



Modelo 1: calprotectina fecal vs. colonoscopia. Modelo 2: diferentes pontos de corte (*cut-off*) para o teste de calprotectina fecal.

Figura 24. Diagrama esquemático da árvore de decisão para (A) Modelo 1 e (B) Modelo 2. Adaptado de Yang *et al* 2014.

A sensibilidade e a especificidade global do ensaio de calprotectina fecal para adultos e crianças foram baseadas na metanálise conduzida por van Rheen *et al.* (11) Os valores de sensibilidade e especificidade bem como os demais parâmetros de entrada estão apresentados na

Tabela 20. A probabilidade pré-teste de DII entre os pacientes suspeitos foi baseada em estimativas combinadas derivadas da literatura, sendo de 32% para adultos e 61% para crianças.

Tabela 20. Parâmetros de entrada para os modelos de decisão. Adaptado de Yang *et al* 2014.

Parâmetros	Valor		Distribuição	Fonte de Dados	Referência
Componente de custo*	Custo (\$)				
Consulta inicial no consultório do gastroenterologista	199 [150 a 250]		Gama	Medicare	(63)
Acompanhamento de consulta no consultório do gastroenterologista	140 [100 a 180]		Gama	Medicare	(63)
Endoscopia digestiva alta e colonoscopia com biópsia†	1171 [700 a 2000]		Gama	Medicare	(63)
Patologia Cirúrgica (x5)	529 [400 a 650]		Gama	Medicare	(63)
Ensaio de CF	28 [15 a 50]		Gama	Medicare	(63)
Probabilidade Estimada	Adulto, %	Criança, %			
Sensibilidade					
CF, Global	93 (85 a 97)	92 (84 a 96)	Lognormal, correlacionada com a especificidade correspondente	Metanálise	(11)
CF, ponto de corte mais baixo (50ug/g)	95 (87 a 98)	95 (83 a 99)		Metanálise‡	(11)
CF, ponto de corte mais alto (100ug/g)	87 (77 a 93)	85 (75 a 91)		Metanálise‡	(11)
Endoscopia e colonoscopia com histologia	100	100	Não parametrizada	Premissa	–
Especificidade					
CF, Global	96 (89 a 99)	76 (62 a 86)	Lognormal, correlacionada com a sensibilidade correspondente	Metanálise	(11)
CF, ponto de corte mais baixo (50ug/g)	85 (65 a 95)	70 (61 a 78)		Metanálise‡	(11)
CF, ponto de corte mais alto (100ug/g)	97 (94 a 99)	80 (66 a 89)		Metanálise‡	(11)
Endoscopia e Colonoscopia com Histologia	100	100	Não parametrizada	Premissa	–
Proporção de verdadeiros positivos entre os suspeitos de DII					
Pacientes com DII	32 [18 a 49]	61 [50 a 72]	Beta	Metanálise	(11)
Pacientes com sintomas persistentes, mas não DII	60 [41 a 76]	35 [22 a 50]	Beta	Opinião de especialista**	(64)

CF, calprotectina fecal; DII, doença inflamatória intestinal.

*baseado na versão 2012 do livro de códigos da *American Medical Association Current Procedural Terminology e 2012 Medicare Fee Schedule*.

†inclui taxas do serviço para colonoscopia (\$378) e endoscopia digestiva alta (\$341), honorários médicos para colonoscopia (\$264) e endoscopia digestiva alta (\$148) e taxa de anestesia (\$132); assume ausência de desconto e que 30% dos pacientes recebem anestesia.

‡derivado da medida sumário das curvas ROC em van Rheenen *et al* 2010. Seleção dos pontos no sumário da curva ROC foi baseada no julgamento de especialistas e consultado com 8 outros gastroenterologistas.

**baseado no estudo de Dubinsky *et al* e ajustado de acordo com os resultados de enquete envolvendo 4 gastroenterologistas pediátricos e 5 de adulto.

A proporção de pacientes sem DII realizando colonoscopia foi estimada em 50% baseada em dados previamente publicados, mas os autores também combinaram estimativas de 9

gastroenterologistas especializados (4 pediátricos e 5 de adultos). A estimativa para pacientes pediátricos variou de 20-50%. O modelo utilizou 35% como caso base em crianças. Para adultos, a variação foi de 60-90%, sendo que o caso base para adultos adotou o limite inferior de 60%.

Os resultados para crianças e adultos no Modelo 1 (ECF vs ECD) estão apresentados na Tabela 21. Em cada cenário diagnóstico, escolher a estratégia com calprotectina fecal reduziu custos diretos, mas resultou em menor acurácia diagnóstica imediata do que a estratégia com colonoscopia direta. A estratégia com calprotectina fecal usando pontos de corte mais ou menos altos tem o potencial de atrasar o diagnóstico em um número pequeno de pacientes se a decisão de fazer uma avaliação endoscópica é baseada em se a quantificação de calprotectina fecal atingiu os pontos de corte definidos, testados ao nível de 50 ou 100 µg/g. Em adultos, a estratégia com CF reduz 417 dólares por paciente, mas atrasa o diagnóstico em 2,2 a cada 32 pacientes com DII confirmada entre 100 pacientes com suspeita da doença. Se a estratégia com calprotectina fecal for adotada como referência, escolher a avaliação endoscópica ao invés dos resultados de calprotectina fecal resulta em um custo incremental de \$18.955 para evitar um falso negativo com calprotectina fecal. Em outras palavras, se a avaliação endoscópica permanece como o padrão de cuidado, cerca de \$19.000 extras são necessários para compensar o diagnóstico atrasado para 1 paciente falso negativo com calprotectina fecal.

Tabela 21. Resultados do modelo de custo-efetividade no caso base para cada 100 pacientes suspeitos, segundo faixa etária e modelo. Adaptado de Yang *et al* 2014.

Estratégia	Custos por paciente, \$	Custo incremental por paciente*, \$	Diagnóstico de DII †, n (%)	Falsos negativos incrementais para DII, n	Razão de custo- efetividade incremental‡
ECF vs ECD, Adultos					
ECD	1.899	-	32,0 (100,0%)	-	18.955
ECF	1.482	-417	29,8 (93,1%)	-2.2	
ECF vs ECD, Pediátricos					
ECD	1.899	-	61,0 (100,0%)	-	6.250
ECF	1.599	-300	56,2 (92,1%)	-4.8	
Ponto de corte alto vs. baixo, Adultos					
ECD	1.899	-	32,0 (100,0%)	-	21.353
ECF, ponto de corte baixo	1.536	-363	30,3 (94,7%)	-1.7	2.292
ECF, ponto de corte alto	1.481	-55	27,9 (87,2%)	-2.4	

Ponto de corte alto vs. baixo, Pediátricos					
ECD	1.899	-	61,0 (100,0%)	-	9.133
ECF, ponto de corte baixo	1.625	-274	58,0 (95,1%)	-3.0	705
ECF, ponto de corte alto	1.582	-43	51,9 (85,1%)	-6.1	

*número negativos indicam redução do consume de recursos, se comparado com a estratégia mais dispendiosa

†exclui diagnósticos atrasados. O percentual indica a proporção de diagnósticos corretos de DII entre os pacientes com DII verdadeiro

‡custo para evitar um resultado falso negativo no diagnóstico de DII, por comparação com a estratégia mais dispendiosa

Já em crianças, a estratégia com calprotectina fecal reduz os custos em \$300/paciente, mas atrasa o diagnóstico em 4,8 a cada 61 pacientes com DII confirmada entre 100 casos suspeitos de DII. Optando por não realizar calprotectina fecal antes de avaliação endoscópica, a estratégia com avaliação endoscópica direta incorreria em um custo adicional de \$6.250 para evitar um falso negativo com calprotectina fecal. Comparado com adultos, a estratégia com calprotectina fecal em crianças foi menos custo-efetiva, porém ainda assim reduz consideravelmente os custos. É importante salientar que a estratégia do modelo não permite avaliar desfechos de mais longo prazo associados ao diagnóstico tardio em uma parcela dos indivíduos.

O Modelo 2 (Tabela 21) demonstrou que escolher a estratégia com calprotectina fecal usando o ponto de corte de 50µg/g é discretamente mais dispendioso do que o comparador, porém com um nível de acurácia significativamente maior. Quando considerando apenas os adultos na comparação (calprotectina fecal 50 µg/g vs 100 µg/g), a calprotectina fecal detectou de forma acurada um adicional de 2,4 verdadeiros positivos por 100 pacientes rastreados para um custo adicional de \$41/paciente rastreado. Utilizando o ponto de corte mais alto, a estratégia com CF incorre em custos adicionais de \$2.292 por caso de falso negativo evitado. Se qualquer estratégia com calprotectina fecal é desconsiderada, escolhendo então a opção da colonoscopia direta é equivalente a gastar um valor incremental de \$21.353 para detectar um caso novo de DII. No grupo de crianças, comparando os pontos de corte, a estratégia com calprotectina fecal detectou de forma acurada um adicional de 6,1 verdadeiros positivos por 100 pacientes rastreados a um custo adicional de \$43 por paciente. Se o ponto de corte mais alto for usado como referência, a substituição pela estratégia com ponto de corte mais baixo incorreria em um adicional de \$705 para detectar um caso adicional verdadeiro positivo de DII.

Mindemark & Larsson 2012 (65)

Os autores conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de utilizar a análise de custo-minimização para avaliar custo-efetividade no uso do teste de calprotectina fecal como um filtro para minimizar procedimentos diagnósticos desnecessários e direcionar a abordagem geral diagnóstica descartando pacientes que provavelmente não tem DII. A proposta foi demonstrar o custo a curto prazo evitado e a redução na demanda por colonoscopias. A Figura 25 demonstra a distribuição dos pacientes nos braços de estratégia de testagem. A exclusão do diagnóstico de DII através da triagem da calprotectina fecal pode ser capaz de reduzir o número de colonoscopias em 49,7% e 66,9% usando os níveis de corte de 50 µg/g de fezes ou 100 µg/g de fezes, respectivamente.

A

Tabela 22 demonstra os custos totais para cada estratégia de teste. O custo evitado pode ser de até €2.131.669 ou 67%, dependendo do ponto de corte utilizado. O estudo conclui que o uso da calprotectina fecal como estratégia de rastreamento pode reduzir substancialmente o número de procedimentos invasivos necessários, reduzindo também os custos.

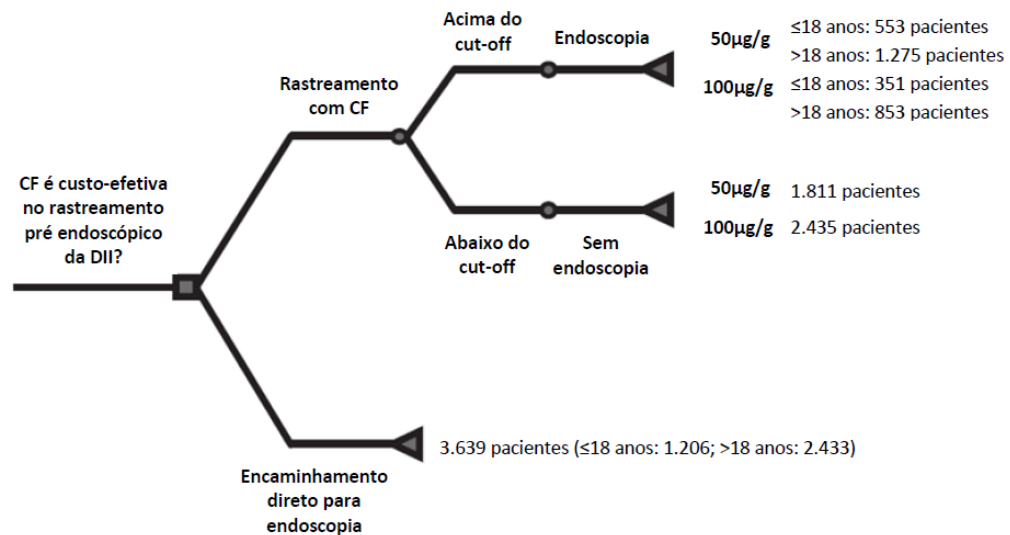


Figura 25. Distribuição dos pacientes na estratégia sequencial de testagem avaliando o uso da calprotectina fecal como um filtro para minimizar colonoscopias desnecessárias pela exclusão de pacientes que provavelmente não têm DII. Adaptado de Mindemark & Larsson 2012.

Tabela 22. Custos totais para os respectivos braços de estratégia de teste. Adaptado de Mindemark & Larsson 2012.

	Colonoscopia de pacientes ≤ 18 anos de idade	Colonoscopia de pacientes >18 anos de idade	Calprotectina fecal dos pacientes	Custos totais
Referenciamento direto	1.206	2.433	0	€3.294.600
Screening 50μg/g	553	1.275	3.639	€1.724.611
Screening 100μg/g	351	853	3.639	€1.162.931

6 AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Canadá e do Reino Unido avaliaram o uso de calprotectina fecal. (66,67) A Tabela 23 apresenta um resumo das conclusões sobre a análise da calprotectina fecal por tais agências.

Tabela 23. Avaliações por agências de avaliação de tecnologia em saúde.

País	Agência	Status de incorporação	Indicação
Canadá	CADTH	Incorporado	Em crianças e adultos para diagnóstico diferencial entre DII e síndrome do intestino irritável, monitorando o curso da DII e monitorando os resultados pós-operatórios ou do tratamento em pacientes com DII.
Reino Unido	NICE	Incorporado	<p>1. O teste de calprotectina fecal é recomendado como uma opção para apoiar os clínicos com o diagnóstico diferencial entre DII e síndrome do intestino irritável em adultos com sintomas gastrointestinais inferiores de início recente para os quais a avaliação especializada está sendo considerada, se não houver suspeita de câncer.</p> <p>2. Recomenda-se o teste de calprotectina fecal como uma opção para apoiar os clínicos com o diagnóstico diferencial de DII ou não DII (incluindo síndrome do intestino irritável) em crianças com suspeita de DII que tenham sido encaminhadas para avaliação de especialista.</p>

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acurácia e a capacidade de redução do número de colonoscopias através da utilização da medida da calprotectina fecal em indivíduos com suspeita clínica de DII ou com DII requerendo monitoramento da atividade da doença foram avaliadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Após busca na literatura, foram incluídos para análise sete estudos acerca da validade e confiabilidade do teste e quatro acerca de informações econômicas.

Todos os estudos relataram informações sobre a sensibilidade e a especificidade do teste, considerando diferentes contextos. Considerando somente os estudos que demonstraram resultados agregados através de metanálise, o uso da medida da calprotectina fecal demonstrou

melhores resultados de sensibilidade quando comparado à especificidade, caracterizando melhor capacidade de identificar indivíduos de fato portadores da doença do que de identificar sujeitos de fato não portadores da condição.

Considerando a faixa etária, os dados de sensibilidade parecem similares entre adultos e crianças e adolescentes, porém os dados de especificidade demonstram melhores estimativas na população mais velha. Já quando comparados os dados de DII, DC e RCU, as estimativas parecem similares tanto para sensibilidade quanto para especificidade.

Os autores das revisões incluídas ressaltam que existe uma grande variabilidade entre os métodos empregados nos estudos que avaliam o teste de calprotectina fecal, especialmente quanto ao ponto de corte utilizado para análise. Um dos estudos sugere que o ponto de corte ótimo seria em 50 µg/g. No entanto, esta variabilidade faz com que os autores sugiram a condução de novos estudos para análises mais padronizadas.

Considerando os dados econômicos, os estudos concordam que após a inclusão do exame de calprotectina fecal há uma redução nos custos que pode variar de 51% a 67%. Como limitação, ressaltam um possível custo incremental associado a resultados falsos negativos.

Sendo assim, é possível concluir que a utilização do exame de calprotectina fecal possui acurácia para diagnóstico e acompanhamento de DII e é capaz de reduzir o número de colonoscopias realizadas em indivíduos com DII, reduzindo, também, os custos de gerenciamento dessas patologias.

8 REFERÊNCIAS

1. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(55):1–211.
2. Tibble J. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000 Oct;47(4):506–13.
3. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar;53(3):305–53.
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649–70.
5. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
6. Bernstein C, Fried M, Goh K, Hamid S, Khalif I, Ng SC, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines - Doença inflamatória intestinal. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):803–18.
7. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *Lancet*. 2016;387(10014):156–7.
8. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*. 2014;7:113–20.
9. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246–59.
10. Telles JEQ, Baldin RKS, Amarante HMB dos S, Bonardi RA, Baldin Júnior A. Do standardization and quantification of histopathological criteria improve the diagnosis of inflammatory bowel disease? *J Bras Patol e Med Lab*. 2014;50(3):221–8.
11. Van Rheenen PF, Van De Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
12. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or

- down. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102.
13. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
 14. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:322–37.
 15. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1424–9.
 16. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):87.
 17. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20–5.
 18. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. The Incidence and Prevalence of Crohn's Disease in Global Scale. *SOJ Immunol*. 2015;3(2):1–6.
 19. Barbieri D. Doenças Inflamatórias intestinais (Inflammatory bowel disease). *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(Suppl. 2):S173–80.
 20. Dorina Barbieri. Doenças Inflamatórias intestinais (Inflammatory bowel disease). *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(Suppl. 2):S173–80.
 21. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314–21.
 22. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Classification of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jul;28(4):321–6.
 23. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1088–103.
 24. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas. Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS 861. 2002. p. 557–76.
 25. Van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(2):93–106.
 26. Buchanan J, Wordsworth S, Ahmad T, Perrin A, Vermeire S, Sans M, et al. Managing the long term care of inflammatory bowel disease patients: The cost to European health care

- providers. *J Crohn's Colitis*. 2011;5(4):301–16.
27. De Souza MMH, Barbosa DA, Espinosa MM, Belasco AGS. Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. *ACTA Paul Enferm*. 2011;24(4):479–84.
 28. Petryszyn PW, Witczak I. Costs in inflammatory bowel diseases. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(1):6–13.
 29. Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, et al. Cost Analysis and Cost Determinants in a European Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort With 10 Years of Follow-up Evaluation. *Gastroenterology*. 2006;131(3):719–28.
 30. Van Der Valk ME, Mangen MJJ, Severs M, Van Der Have M, Dijkstra G, Van Bodegraven AA, et al. Evolution of costs of inflammatory bowel disease over two years of follow-up. *PLoS One*. 2016;11(4):e0142481.
 31. Kawalec P. Indirect costs of inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. A systematic review. *Arch Med Sci*. 2016;2:295–302.
 32. Fróes R, Carvalho ATP, Carneiro AJ V, Moreira A, Moreira J, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(3):463–70.
 33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
 34. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481–517.
 35. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23.
 36. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501–23.
 37. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779–89.
 38. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1042–1050.e2.
 39. Hommes D. A Treat to Target Approach Decreases the Rate of CD-Related Adverse

- Outcomes versus a Clinical Approach in Patients With Moderate to Severely Active Crohn's Disease: Data From CALM. In: World Congress of Gastroenterology at ACG. Orlando, Florida; 2017.
40. Brazilian study group of inflammatory bowel disease. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):313–25.
 41. Cury D, Moss A. Doenças Inflamatórias Intestinais – Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn. Rio Janeiro: Rubio; 2011.
 42. Erbayrak M, Turkay C, Eraslan E, Cetinkaya H, et al. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases. *Clinics.* 2009;64(5):421–5.
 43. Komraus M, Wos H, Wiecek S, Kajor M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Usefulness of faecal calprotectin measurement in children with various types of inflammatory bowel disease. *Mediat Inflamm.* 2012;2012:608249.
 44. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis.* 2016;11(1):3–25.
 45. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):481–517.
 46. Kotze LMS, Nisihara RM, Marion SB, Cavassani MF, Kotze PG. Fecal calprotectin: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(1):50–4.
 47. Ko CW. Colonoscopy Risks: What Is Known and What Are the Next Steps? *Gastroenterology.* 2018;154(3):473–5.
 48. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):849–57.
 49. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 50. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
 51. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern*

- Med. 2011;155(8):529–36.
52. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
 53. Boon GJAM, Day AS, Mulder CJ, Gearry RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11469–80.
 54. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802–19.
 55. Heida A, Park KT, Van Rheeën PF. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):894–902.
 56. Qiu Y, Mao R, Chen B, He Y, Zeng Z, Xue L, et al. Fecal Calprotectin for Evaluating Postoperative Recurrence of Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):315–22.
 57. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1407–15.
 58. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152126.
 59. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, et al. Disease Activity Assessment in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):824–31.
 60. Motaganahalli S, Beswick L, Con D, van Langenberg DR. Faecal calprotectin delivers on convenience, cost reduction and clinical decision making in inflammatory bowel disease: a real world cohort study. *Intern Med J*. 2019;49(1):94–100.
 61. Wright EK, Kamm MA, Cruz PD, Hamilton AL, Ritchie KJ, Bell SJ, et al. Cost-effectiveness of Crohn’s disease post-operative care. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3860–8.
 62. Yang Z, Clark N, Park K. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):253–62.
 63. Medicare & Medicaid Services. Centers for Medicare & Medicaid Services Medicare Fee-for-Service Payment [Internet]. 2012 [cited 2018 Aug 10]. Available from: <http://www.cms.gov/Medicare/Medicare.html>

64. Dubinsky MC, Johanson JF, Seidman EG, Ofman JJ. Suspected inflammatory bowel disease-the clinical and economic impact of competing diagnostic strategies. *Am J Gastroenterol*. 2002 Sep;97(9):2333–42.
65. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem*. 2012;45(7–8):552–5.
66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Fecal Calprotectin Assay. 2014.
67. National Institute for Health and Care Excellence. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel | Guidance. NICE; 2013.
68. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: notes and checklists. 2015.
69. Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DAWM. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Color Dis*. 2011 Mar;13(3):239–54.
70. Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen B, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1894–9.
71. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):309–19.
72. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Day AS, Fagerberg UL, Henderson P, Leach ST, et al. Use of laboratory markers in addition to symptoms for diagnosis of inflammatory bowel disease in children: A meta-analysis of individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):984–91.
73. Yamamoto T, Shimoyama T. Monitoring and detection of disease recurrence after resection for Crohn's disease: the role of non-invasive fecal biomarkers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(10):899–909.
74. Dai C, Jiang M, Sun M-J, Cao Q. Fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in ulcerative colitis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;33(5):990–7.
75. Degraeuwe PLJ, Beld MPA, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, et al. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):339–46.
76. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(12):1569–

- 82.
77. Novak G, Parker C, Pai R, MacDonald J, Feagan B, Sandborn W, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug;7:CD012351.
 78. Mohammed Vashist, NSamaan M, Mosli M. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan;1:CD011450.
 79. Elliott PR, Lennard-Jones JE, Hathway N. Simple Index of Crohn'S Disease Activity. *Lancet*. 1980;315(8173):876.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (TESTES DE DIAGNÓSTICO)

Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
1	Revisão sistemática de estudos transversais com padrão de referência aplicado de forma consistente e cegamento
2	Estudos transversais individuais com padrão de referência aplicado de forma consistente e cegamento
3	Estudos não-consecutivos ou estudos sem padrão de referência aplicado de forma consistente
4	Estudos de caso e controle diagnósticos ou “padrão de referência pobre ou não independente”
5	Racional baseado no mecanismo

Fonte: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, utilizando as fichas específicas para Revisão Sistemática e Estudos de rastreamento.(49)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise).

Parâmetros	Boon <i>et al</i> 2015
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input checked="" type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (68)

Parâmetros	Mosli <i>et al</i> 2015
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (68)

Parâmetros	van Rhee <i>et al</i> 2010
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (68)

Parâmetros	Heida <i>et al</i> 2010
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (68)

Parâmetros	Qiu et al 2015
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (68)

Parâmetros	Lin <i>et al</i> 2014
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (68)

Parâmetros	Holtman <i>et al</i> 2015
1. Um projeto foi definido a priori?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não (apenas incluídos) <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (68)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Motivos de exclusão de artigos lidos na íntegra.

Autor	Ano	Referência	Motivo da Exclusão
Jellema <i>et al</i>	2011	(69)	Inclui estudos que não utilizaram colonoscopia como método padrão-ouro.
Mao <i>et al</i>	2012	(70)	Inclui estudos que não utilizaram colonoscopia como método padrão-ouro.
Kostakis <i>et al</i>	2012	(71)	Inclui estudos que não utilizaram colonoscopia como método padrão-ouro.
Waugh <i>et al</i>	2013	(1)	Inclui estudos que não utilizaram colonoscopia como método padrão-ouro.
Holtman <i>et al</i>	2017	(72)	Duplicata com Holtman 2016.
Yamamoto <i>et al</i>	2017	(73)	Revisão narrativa.
Dai <i>et al</i>	2018	(74)	Não apresenta dados para calprotectina fecal.
Degraeuwe <i>et al</i>	2015	(75)	Inclui estudos que não utilizaram colonoscopia como método padrão-ouro.
Montalto <i>et al</i>	2013	(76)	Revisão narrativa.
Novak <i>et al</i>	2017	(77)	Não apresenta dados para calprotectina fecal.
Vashist <i>et al</i>	2018	(78)	Não apresenta dados para calprotectina fecal.

