



Brasília, DF | Março de 2024

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Nº 888

Calprotectina fecal

no monitoramento de pacientes com Doença de Crohn
envolvendo o cólon

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Paulo Dornelles Picon

Bárbara Corrêa Krug

Beatriz Antunes de Mattos

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Ana Flávia Redolfi Oliota

Felipe Fernando Mainka

Mariana Milan Fachi

Monitoramento do horizonte tecnológico

Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC/UFBA)

Martín Mezza, Maurice de Torrenté, Sara Mota, Marcos Pereira, Mônica Nunes de Torrenté

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Bruna Bento dos Santos - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou

aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica

comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

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

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CASO-BASE).	21
TABELA 2. CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 64/2023, CALPROTECTINA FECAL NO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN ENVOLVENDO O CÓLON, JANEIRO DE 2024, BRASIL (N=231).	32
TABELA 3. CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 64/2023, CONTIDAS NO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA CALPROTECTINA FECAL NO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN ENVOLVENDO O CÓLON - JANEIRO DE 2023, BRASIL (N = 231).	33

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.	14
QUADRO 2. PERGUNTA PICOS (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO, OUTCOMES [DESEFECHO] E STUDY DESIGN [TIPO DO ESTUDO]).	16
QUADRO 3. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA, A PARTIR DA FERRAMENTA GRADE.....	17
QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	19

SUMÁRIO

Marco Legal	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
1. APRESENTAÇÃO.....	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	15
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	19
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	22
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	22
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	23
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	25
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	26
14. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	26
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	41
16. DECISÃO	41
16. REFERÊNCIAS.....	433

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da calprotectina fecal (CF) para o monitoramento de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) com Doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da CF para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Calprotectina fecal (CF).

Indicação: Monitoramento de pacientes com doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS)

Introdução: Considerada uma doença crônica e sem cura que acomete adolescentes e adultos jovens, as principais características clínicas da DC incluem febre, palidez, perda de peso, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Devido à heterogeneidade das manifestações clínicas, seu diagnóstico e monitoramento é obtido através de uma avaliação combinada das características clínicas com os achados endoscópicos, histopatológicos, laboratoriais e de imagem. De maneira geral, as análises laboratoriais contribuem na avaliação de sinais de resposta inflamatória aguda e/ou crônica, essenciais para o direcionamento do início e da manutenção do tratamento farmacológico. Atualmente, devido às suas correlações com alterações na atividade inflamatória, os testes laboratoriais de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) estão disponíveis no SUS. A CF apresenta boa correlação com a atividade inflamatória do trato intestinal, fazendo dela um importante marcador inflamatório na DC, especialmente quando o objetivo é a monitorização do tratamento, a fim de reduzir o número de colonoscopias indesejadas.

Pergunta: No monitoramento de pacientes com doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon em atividade, a calprotectina fecal (CF) é mais sensível e/ou específica que a proteína C reativa (PCR) ou a velocidade de hemossedimentação (VHS) para identificar e/ou afastar doença com atividade endoscópica?

Evidências clínicas: A colonoscopia foi considerada padrão ouro no monitoramento da atividade da DC em todos os estudos que avaliaram marcadores inflamatórios, como possível substituto no monitoramento dos pacientes com DC. Quatro revisões sistemáticas foram incluídas, sendo duas com meta-análises. Para síntese de resultados e realização do GRADE foi escolhida a revisão sistemática mais recente, a qual teve maior número de estudos incluídos na síntese de dados. A partir da mesma, foi observado uma sensibilidade de 0,83 (IC 95% 0,77 a 0,87) e especificidade de 0,76 (0,68 a 0,82) no monitoramento da atividade da DC. A síntese de resultados mostrou que a CF apresenta um *odds ratio* diagnóstico de 13,8 (IC 95% 9,1-20,9) no monitoramento da atividade da doença, o que significa dizer que o exame apresenta 14 vezes mais chances de identificar o paciente que está com doença ativa comparado com aquele com doença inativa. Os estudos foram considerados como de qualidade da evidência criticamente baixa a baixa. O nível de certeza da evidência foi moderado.

Avaliação econômica: Ao comparar a sensibilidade da CF com PCR para o desfecho de colonoscopias evitadas, observou-se equivalência entre as tecnologias. Consequentemente, a eficácia das duas tecnologias resulta em números iguais de colonoscopias evitadas. Portanto, a principal diferença nesta análise foi o custo adicional do teste de CF em relação ao PCR, que foi de R\$ 450,90. No entanto, em contrapartida, a eficácia da CF para o desfecho de monitoramento adequado da atividade da Doença de Crohn (DC) foi ligeiramente maior (Δ 0,03263), resultando em uma RCEI de R\$ 13.818,57 por indivíduo adequadamente monitorado. O valor de RCEI por número de colonoscopia evitadas e monitoramento adequado ao comparar com VSH foi de R\$ 10.046,73 e R\$ 7.525,00, respectivamente.

Análise de impacto orçamentário: O horizonte temporal estabelecido para a análise de impacto orçamentário foi de cinco anos. Para o cálculo da população elegível, partiu-se do número de pacientes com DC que estão em tratamento no DATASUS e, a partir de então, definiu-se o número de pacientes que necessitam de monitoramento da atividade da DC. O *market share*

utilizado para o cenário proposto foi de 5% a 25%, assumindo que 74% dos pacientes com DC fazem o monitoramento com PCR e 26% com VHS. Considerando a incorporação do teste de CF no SUS houve um incremento de custo de R\$ 39.675,00 no primeiro ano, chegando a R\$ 231.755,00 no quinto ano de análise, resultando em um total acumulado de R\$ 660.907,00 ao longo de cinco anos.

Recomendações internacionais: Tanto as recomendações do Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) como da Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) preconizam o uso da CF para o diagnóstico diferencial entre doenças inflamatórias intestinais (DII) de doenças não inflamatórias intestinais. Sendo ainda que, CADTH e SBU, destacam a utilidade da CF no monitoramento das DII.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar demais dispositivos médicos utilizados no procedimento de testagem para a calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de crohn envolvendo o cólon. As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos médicos utilizados em procedimentos de análises laboratoriais que realizem a testagem da calprotectina fecal.

Considerações finais: Não houve estudos que comparassem diretamente a CF com os outros marcadores inflamatórios. Para determinar a sensibilidade e especificidade da CF, os estudos disponíveis utilizavam os escores endoscópicos como padrão ouro. Foi observado uma sensibilidade de 0,83 (IC 95% 0,77 a 0,87) e especificidade de 0,76 (0,68 a 0,82) no monitoramento da atividade da DC com CF. A síntese de resultados mostrou que o exame apresenta 14 vezes mais chances de identificar o paciente que está com doença ativa comparado com aquele com doença inativa. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi considerada criticamente baixa (25%) a baixa (75%). Pelo GRADE, considerando uma corte simulada com 1.000 pacientes testados com prevalência de, 10, 40 e 80% de doença ativa, a certeza da evidência gerada foi julgada como moderada. O CADTH e o SBU destacam o uso da CF no monitoramento da atividade das DII. De maneira geral, ao ser utilizado no monitoramento da atividade da DC, o teste de CF pode resultar em um incremento de R\$660.907,00 em cinco anos.

Perspectiva do paciente: Foi aberta Chamada Pública nº 26/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 13/07/2023 a 23/07/2023, e 148 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line. Durante seu relato, a representante destacou os aspectos positivos de realizar o monitoramento da doença de Crohn com o exame de calprotectina fecal. Pontuou que com a sua realização, não tem sido mais necessário realizar colonoscopia - exame que exige todo um preparo anterior e que a deixa debilitada.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 31 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da Calprotectina Fecal (CF) no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon. O comitê considerou que é necessário aguardar o retorno da consulta pública, na expectativa de que as contribuições forneçam uma melhor compreensão dos benefícios da tecnologia para a indicação em avaliação.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 64/2023 foi realizada entre os dias 29/12/2023 e 17/01/2024. Foram recebidas 266 contribuições, sendo 161 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 105 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre estas, 100% das contribuições expressaram discordância em

relação à recomendação preliminar da Conitec e opinaram pela incorporação da tecnologia no SUS. Após análise do conteúdo das contribuições técnico-científicas, mais 126 contribuições do formulário técnico-científico foram consideradas como de experiência ou opinião. Dessa forma, a análise foi realizada sobre o total de 231 contribuições sobre experiência e opinião. Os respondentes destacaram que a tecnologia deve ser incorporada por ser um procedimento menos invasivo, mais seguro e acessível, contribuindo para melhor acompanhamento da doença e resultando em menor custo em relação à tecnologia disponível atualmente no SUS para diagnóstico e monitoramento da doença (colonoscopia). Foram consideradas para análise 31 contribuições técnico-científicas, sendo 28 realizadas por profissionais da Saúde e 2 por empresa fabricante da tecnologia. Foram recebidos 15 anexos com documentos solicitando a incorporação com referências de Consensos Nacionais e Internacionais, diretrizes e outros estudos demonstrando a importância e a necessidade do exame na prática clínica.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de março de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para essa recomendação os membros do Comitê consideraram fundamental as contribuições advindas da consulta pública, que apresentaram a importância da realização do exame no monitoramento dos pacientes em tratamento, por ser de fácil acesso, menos invasivo e custo-efetivo. Consideraram também as opiniões dos especialistas presentes na reunião que apresentaram estudo recentemente publicado e confirmaram que a realização do exame de calprotectina fecal poderá diminuir a realização de exames de colonoscopias no monitoramento dos pacientes, diminuindo filas de espera para a realização do exame. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 885/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame de calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 77, seção 1, página 177, em 22 de abril de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço	R\$ 77,98*
Preço final proposto para incorporação	R\$ 77,98*
Desconto sobre preço CMED	Não se aplica
Custo de tratamento por paciente	Não se aplica
RCEI final	CF vs PCR: Equivalência entre CF e PCR no número de colonoscopias evitadas. Diferença está no custo adicional do teste CF em relação ao PCR (R\$ 450,90) RCEI de R\$ 13.818,57 por monitoramento adequado CF vs VHS: RCEI de R\$ 10.046,73 por colonoscopia evitada RCEI de 7.525,00 por monitoramento adequado

População estimada	10.974 pacientes elegíveis no ano 1 (2023) e 12.331 no ano 5 (2027), sendo que 74% fazem o monitoramento com PCR e 26% com VHS, considerando que taxa de incorporação da CF seja semelhante ao VHS
Impacto Orçamentário	R\$ 39.675,00 no 1º ano e R\$ 231.755,00 no 5º ano. Total acumulado de R\$ 660.907,00 em 5 anos.

*Valor da média ponderada encontrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) – Modalidade de compra: pregão

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos

A DC é uma doença inflamatória intestinal (DII) resultante da ativação imune inadequada da mucosa. É caracterizada como uma doença crônica, sem etiologia conhecida e sem cura, sendo suas principais características a presença de lesões salteadas, assimétricas, transmuralis ou granulomatosas ao longo do íleo, cólon e região perianal, permitindo que ela se apresente sob três formas: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante (1).

Por ser uma doença inflamatória crônica e sem cura, a história natural da DC é marcada por períodos de manifestações agudas e remissões e o seu tratamento consiste em abordagens com os objetivos principais de induzir e manter o controle sintomático, além de melhorar a qualidade de vida e minimizar as complicações a curto e longo prazo (1). As abordagens terapêuticas mais recentes incluem a indução e manutenção da cicatrização histológica da mucosa, possibilitando uma mudança da história natural da DC (2).

Por apresentar uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC (IADC) - padrão-ouro na classificação dos estágios da doença (3) - o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (4) é empregado com o objetivo de diferenciar a doença ativa da doença em remissão. As correlações com o IADC mostram que a resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos) equivale a uma redução de ≥ 3 pontos na escala IHB, enquanto que a remissão clínica (pontuação IADC ≤ 150 pontos) equivale a uma redução de ≤ 4 pontos nessa escala (3).

Tanto a classificação da doença quanto o manejo adequado são de suma importância para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (5).

Aspectos epidemiológicos

Apresentada sob três formas - inflamatória, fistulosa e fibroestenotante - é comumente diagnosticada entre adolescentes e adultos jovens (2). A DC apresenta uma incidência global média de 3 a 20 novos casos por 100.000 habitantes/ano, sendo comumente observada nos países da América do Norte e Europa Ocidental, com um volume crescente de novos casos na Ásia e América do Sul (6,7). No Brasil, em um período de 10 anos (2005 – 2015) foi registrado um crescimento de aproximadamente 60% na incidência e na prevalência da DC no estado de São Paulo (8,9). Em 2005, a incidência estimada era de 3,5 novos casos por 100.000 habitantes/ano com prevalência de 14,8 casos por 100.000 habitantes (8). Em 2015, passou para 5,48 casos novos por 100.000 habitantes/ano e 24,3 casos/100.000 habitantes (9), respectivamente.

Procedimento recomendado

De maneira geral, o diagnóstico das DII é realizado a partir de uma avaliação combinada das características clínicas com achados endoscópicos, histopatológicos, laboratoriais e de imagem. O diagnóstico diferencial das DII pode ser um processo difícil, principalmente devido à heterogeneidade das manifestações clínicas e da semelhança dos sintomas entre DC e retocolite ulcerativa (RCU), o que demanda uma avaliação endoscópica bem detalhada e a diferenciação destas condições (10).

Em relação às características clínicas, os sinais mais comuns observados em pacientes com DC incluem febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Além disto, os sintomas mais comuns observados no momento do diagnóstico são: diarreia seguida por sangramento, perda de peso e dor abdominal (10).

Apesar de haver a necessidade de investigações mais aprofundadas para compreender a localização e a extensão da DC, a confirmação diagnóstica por meio da realização da ileocolonoscopia está bem estabelecida (11,12), além de técnicas radiológicas, como enterorressonância magnética e enterotomografia computadorizada, que podem ser úteis, principalmente em casos de lesões leves. Em alguns casos, o uso de cápsulas endoscópicas e enteroscopias são aconselháveis, como é o caso de pacientes com sintomas característicos e falha no diagnóstico radiológico (13).

Ademais, as análises laboratoriais contribuem na avaliação de sinais de resposta inflamatória aguda e/ou crônica, presença de anemia e sinais de desnutrição ou má absorção intestinal. Para isso, as investigações iniciais podem envolver hemograma completo, PCR, CF e VHS. A PCR e a VHS são substitutos padrão da resposta de fase aguda à inflamação, sendo que a PCR se correlaciona com alterações na atividade inflamatória devido à sua meia-vida curta de 19 h (14). O mesmo é válido para a CF, com destaque para a sua capacidade preditiva em decidir qual paciente deve ser submetido a uma investigação endoscópica (14,15).

Atualmente estão disponíveis no SUS: ileocolonoscopia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, e exames laboratoriais como hemograma, PCR e VHS (10).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Descrita pela primeira vez em meados de 1980, a calprotectina é caracterizada como um complexo proteico pertencente à família de proteínas leucocitárias S100 ligantes de cálcio (S100A8 e S100A9), com atividade antimicótica (16). Presente em aproximadamente 45% das proteínas citosólicas de neutrófilos e expressa constitutivamente por monócitos e macrófagos ativados, a calprotectina apresenta potencial como marcador inflamatório (16,17). Suas ligações

com o cálcio conferem a ela resistência a processos proteolíticos e a altas temperaturas, o que permite que seja identificada e quantificada nas fezes, principalmente quando a inflamação ocorre no intestino. A sua correlação com o número de neutrófilos presentes no lúmen intestinal permite detectar respostas inflamatórias agudas no intestino (16,17).

A identificação da CF pode ser realizada por diferentes métodos (ELISA, turbidimétricos). O método de identificação da CF exerce influência direta no tempo de resposta e na resposta obtida, sendo que as análises podem ser conduzidas em laboratórios ou no local de coleta, utilizando testes rápidos. Além disso, os métodos podem ser qualitativos ou quantitativos. Os testes qualitativos têm por objetivo dizer se o paciente apresenta ou não DII em atividade, podendo ser úteis na diferenciação de DII e síndrome de intestino irritável. A escolha da linha de corte do teste pode exercer grande influência no resultado apresentado. Os testes quantitativos costumam explorar diferentes linhas de cortes e têm por objetivo principal estratificar a gravidade da DII em função do resultado do teste, sendo úteis no direcionamento do manejo do paciente (18,19).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produto para saúde
Princípio do teste	Existem, atualmente, metodologias qualitativas, onde é possível verificar a presença ou ausência de calprotectina na amostra e metodologias quantitativas, que além de identificar, determinam de maneira precisa a quantidade da calprotectina presente na amostra de fezes. Desta forma, o Brasil conta com diferentes testes disponíveis no mercado: teste rápido, teste turbidimétrico de látex, teste imunocromatográfico semiquantitativo e ensaio imunoenzimático (ELISA)
Indicação aprovada na Anvisa	Diagnóstico e monitoramento da doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn [DC] ou retocolite ulcerativa)
Indicação proposta	Monitoramento da DC
Amostra utilizada	Fezes
Padrão-ouro	Colonoscopia
Descrição do resultado	Nível de CF num intervalo normal (< 50 µg/g): inflamação gastrointestinal praticamente excluída; normalmente não são necessárias outras medidas de diagnóstico invasivas. Nível de CF ligeiramente elevado (50 – 200 µg/g): baixo nível de atividade inflamatória no trato gastrointestinal (possível doença inflamatória intestinal em remissão); são recomendados repetição do teste e outros métodos diagnósticos. Nível de CF significativamente elevado (> 200 µg/g): doença orgânica

	ativa do trato gastrointestinal; é aconselhado um teste confirmatório e acompanhamento com especialista
Tempo para o resultado	Tempo médio de 1 a 2 horas

Fonte: Bula Alegria® Calprotectin. Vyttra diagnósticos S.A (20)

Contraindicações: Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) induzem enteropatia em até 20-65% nos pacientes que os utilizam. Os AINEs podem originar concentrações elevadas de CF. Nestes casos, deve ser considerada a reavaliação da CF após interromper os AINEs.

Cuidados e Precauções: Um diagnóstico clínico definitivo não deve ser baseado nos resultados de um teste único isolado, mas sim, após avaliações clínica e laboratorial do médico especialista. Antes de realizar o teste, verificar se o paciente está fazendo uso de AINEs.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Visando responder à pergunta: “No monitoramento de pacientes com DC envolvendo o cólon em atividade, a CF é mais sensível e/ou específica que PCR ou VHS para identificar e/ou afastar doença com atividade endoscópica?”. O presente documento seguiu as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (21,22), os quais dispõem sobre as boas práticas na condução de revisões sistemáticas, análises da qualidade das evidências e força das recomendações.

Com objetivo de reunir evidências robustas e, levando em consideração a extensa literatura sobre o tópico avaliado, foram incluídos estudos secundários do tipo revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (tanto de estudos intervencionais quanto observacionais) que avaliaram o uso do teste de CF no monitoramento de pacientes com DC. Com base na pergunta PICOS (**Quadro 2**), realizou-se uma busca em 02 de Julho de 2022 nas bases de dados MEDLINE (PubMed), SCOPUS, COCHRANE LIBRARY, LILACS:

Quadro 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfecho] e study design [tipo do estudo]).

População	Pacientes diagnosticados com Doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon em atividade, que necessitam de monitoramento da atividade da doença
Intervenção (tecnologia)	Calprotectina fecal (CF)
Comparador	Proteína-C reativa (PCR) ou Velocidade de Hemossedimentação (VHS)
Desfechos (Outcomes)	Sensibilidade e especificidade para o desfecho atividade endoscópica Número de colonoscopias evitadas
Tipo do estudo (study design)	Revisões sistemáticas

Estudos selecionados

Um total de quatro estudos foram selecionados, sendo 2 revisões sistemáticas com meta-análises (RSMA) e 2 revisões sistemáticas qualitativas. As revisões sistemáticas (RS) incluíram estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica do teste CF como biomarcador no monitoramento da atividade inflamatória e de cicatrização da mucosa em DII, sendo que para determinar a sensibilidade e especificidade da CF, os estudos disponíveis utilizaram os escores endoscópicos como padrão ouro. Apenas um estudo avaliou a acurácia da PCR em comparação com CF no monitoramento da cicatrização da mucosa. Não foram encontradas RS publicadas com VHS no monitoramento de pacientes com DC.

Avaliação da qualidade e certeza da evidência

A qualidade metodológica dos estudos incluídos neste parecer foi avaliada através da ferramenta AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews* (26). As RS foram consideradas como de qualidade metodológica variável, entre criticamente baixa (n=3; 75%) e baixa (n=1; 25%), de acordo com a ferramenta AMSTAR 2.

A certeza da evidência gerada neste parecer foi obtida através da utilização da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (27) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Para estimar a certeza da evidência, foram consideradas a sensibilidade e especificidade apresentadas na RSMA de Bromke et al, já que é a MA mais atualizada e com maior número de estudos (23). Após avaliar o efeito da sensibilidade e especificidade do teste de CF em uma corte simulada, pelo método de Monte Carlo, com 1.000 pacientes e probabilidade de pré-teste de 10%, 40% e 80%, a certeza da evidência gerada foi considerada moderada.

Quadro 3. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE

Sensibilidade	0.83 (95% CI: 0.77 para 0.87)
Especificidade	0.76 (95% CI: 0.68 para 0.82)

Prevalências	10%	40%	80%
--------------	-----	-----	-----

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Confiança (Nível da evidência)
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 10%	Probabilidade pré-teste de 40%	Probabilidade pré-teste de 80%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença ativa)	16 estudos 1.333 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	gradiente de dose-resposta	83 (77 para 87)	332 (308 para 348)	664 (616 para 696)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como sem doença ativa)								17 (13 para 23)	68 (52 para 92)	136 (104 para 184)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença ativa)	16 estudos 1.333 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	gradiente de dose-resposta	684 (612 para 738)	456 (408 para 492)	152 (136 para 164)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-positivos (pacientes com doença ativa incorretamente classificados)								216 (162 para 288)	144 (108 para 192)	48 (36 para 64)	

a. Devido ausência de lista de estudos excluídos e falta de detalhamento dos incluídos

b. Há uma faixa muito ampla de linha de corte

Efeitos desejáveis da tecnologia

Diferente da colonoscopia, o teste da CF é um teste não invasivo. O teste da CF utiliza amostras fecais, coletadas na residência do paciente ou no local de análise, para monitorar a atividade da DC naqueles pacientes com diagnóstico confirmado previamente.

Classificar corretamente a atividade da doença é importante para direcionar o manejo terapêutico, bem como reduzir o consumo de medicamentos desnecessários. A sensibilidade e a especificidade exercem papel fundamental na classificação da atividade da doença, onde, quanto maior a sensibilidade do teste, menor a probabilidade de resultados falsos positivos em pacientes com doença inativa e, quanto maior a especificidade do teste, menor a probabilidade de resultados falsos negativos em pacientes com doença ativa.

A RSMA de Xiang et al. (2021) e a RS de Krzystek-Korpacka et al. (2020) demonstram que a sensibilidade e especificidade da CF como biomarcador da cicatrização da mucosa na DC oscila entre 50% a 100%, a depender da linha de coorte escolhida (24,25).

A RS de Boon et al. (2015) avaliou 17 estudos que consideraram a CF como biomarcador da atividade endoscópica na DC e concluíram que a CF apresenta sensibilidade entre 51,6 a 100% e especificidade entre 30 a 100%, a depender da linha de coorte escolhida (26).

A RSMA conduzida por Bromke et al. (2021), incluiu 16 estudos e considerou uma linha de coorte média de 250 µg/g, onde a sensibilidade e especificidade sumarizada foram de 0,828 (IC 95%, 0,769 a 0,874) e 0,759 (IC 95%, 0,683 a 0,821), respectivamente (23). A boa precisão geral do teste pode ser observada através do cálculo da área sob a curva (0,829), uma representação gráfica dos verdadeiros positivos contra os falsos negativos, levando em consideração todos os valores de corte possíveis, sendo que quanto mais próximo de 1, maior a capacidade discriminatória para distinguir entre os pacientes com e sem inflamação ativa. Para determinação do estado de cicatrização da mucosa, os autores calcularam o *odds ratio* diagnóstico (13,8 [IC 95%, 9,1 a 20,9]), que estimou as chances de um resultado positivo entre pacientes com a doença em remissão e pacientes com inflamação ativa, o que permitiu diferenciar a doença em remissão de doença ativa (23).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Ainda que a RSMA de Bromke et al. (2021) seja a evidência mais abrangente, os autores destacam que devido as flutuações dos valores de corte para o teste da CF nos estudos avaliados, a meta-análise apresentada não pode fornecer uma recomendação clínica sobre um valor de corte definitivo de CF (23).

Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Através do cálculo da área sob a curva (0,8290), que considerou os verdadeiros positivos contra os falsos negativos disponíveis em todas as linhas de cortes avaliadas, as incertezas geradas pela falta de padronização de uma linha de corte puderam ser minimizadas, mostrando que o teste da CF possui boa acurácia ao distinguir pacientes com doença ativa de pacientes com doença inativa (23).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso do teste de CF comparado com o teste da PCR e a VHS, no monitoramento da atividade da DC, utilizando um modelo de árvore de decisão. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (32), sendo sumarizado conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (33) no **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Quadro 4. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Indivíduos diagnosticados com DC envolvendo o cólon em atividade, que necessitam de monitoramento da atividade da doença
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Calprotectina fecal
Comparador	Proteína-C reativa e Velocidade de hemossedimentação
Taxa de desconto	Não se aplica
Horizonte temporal	1 ano
Medidas de efetividade	Número de endoscopias evitadas Monitoramento adequado
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão para sensibilidade e especificidade
Análise de sensibilidade	Análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>) e análise determinística (tornado)

Para construção do modelo foi considerado o horizonte temporal de 12 meses e também os valores de incidência e prevalência da DC, além de uma projeção da prevalência de doença ativa em pacientes diagnosticados com DC, uma vez que todos os pacientes que entram no modelo já estão previamente diagnosticados com DC. A sensibilidade e a especificidade consideradas no modelo foram de 0,89 e 0,94 para CF, de 0,83 e 0,88 para VHS e de 0,76 e 0,94 para PCR, respectivamente. Estes valores foram obtidos do estudo de Akutko et al, 2022 (33). Além dos dados de sensibilidade e especificidade, foi considerado o percentual de pacientes que apresentam DC ativa, sendo 25,10%, segundo o estudo de Cosnes et al, 2012 (35).

Foram considerados custos médicos diretos utilizando os custos do Sistema Integrado de Administração e Serviços Gerais (SIASG) para o teste de CF - BR0442961 - e, para os demais, foram utilizados os custos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), tanto para procedimentos quanto para consultas médicas.

Os desfechos escolhidos para a análise foram o número de colonoscopias evitadas, sendo presumido que os pacientes com resultados falsos negativos irão, em algum momento, realizar o exame de colonoscopia para confirmar o resultado anterior e o desfecho de monitoramento adequado, que consiste no número de acertos do teste, isto é, o número de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos.

Utilizando os parâmetros discutidos e o horizonte temporal de um ano, o valor de RCEI por número de colonoscopia evitadas e monitoramento adequado ao comparar com VSH foi de R\$ 10.046,73 e R\$ 7.525,00, respectivamente. Assim, a CF foi custo-efetiva quando comparada à VHS, ou seja, apresentou melhor desfecho clínico e melhor impacto econômico.

Quando comparadas, as tecnologias CF e PCR demonstraram uma especificidade semelhante, resultando em um número similar de colonoscopias evitadas. Portanto, a principal diferença nesta análise foi o custo adicional do teste de CF em relação ao PCR, que foi de R\$ 450,90. No entanto, ao considerar o desfecho de monitoramento adequado, o RCEI foi de R\$ 13.818,57.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados iniciais para ambos os desfechos clínicos considerados na análise de custo-efetividade.

Ademais, algumas limitações são apontadas, relacionadas ao modelo: 1) Os valores de eficácia foram obtidos de um dos estudos primários contemplados na revisão sistemática de Krzystek-Korpacka et al, 2020 (25).

Impacto orçamentário

O horizonte temporal estabelecido para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. O teste de CF foi comparado com os testes de PCR e VHS. O cálculo da população elegível foi realizado a partir do número de pacientes com DC que estão em tratamento no DATASUS. A projeção da população foi feita para o período de 2023 a 2027, considerando o crescimento populacional brasileiro conforme os dados do IBGE. Além disso, considerando que o objetivo do teste de CF é monitorar a atividade da DC, a estimativa de Cosnes et al., 2012 (35), que aponta que aproximadamente 25,1% dos pacientes com DC têm a forma ativa da doença, foi utilizada como base. Com base nesses pressupostos, o número de pacientes elegíveis foi estimado em 10.974 no ano 1 (2023) e 12.331 no ano 5 (2027).

No cenário atual, a estimativa de pacientes que fazem uso de PCR e VHS foi estabelecido conforme dados prévios do DATASUS, do ano de 2016 a 2021. Assim, assumiu-se que 74% fazem o monitoramento com PCR e 26% com VHS, acreditando que a taxa de incorporação da CF seja semelhante ao VHS, consideramos um *market share* inicial de 5% no primeiro ano com estimativa de incorporação de até 25% no quinto ano.

Dessa forma, é possível observar que a inclusão do teste de CF no SUS como uma ferramenta de monitoramento da doença resulta em um impacto econômico positivo. Isso se traduz em um aumento de custos de R\$ 39.675,00 no primeiro ano, alcançando R\$ 231.755,00 no quinto ano da análise, o que resulta em um total acumulado de R\$ 660.907,00 ao longo de cinco anos, como apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 1. Resultado do Impacto orçamentário (caso-base).

Custos (R\$)						
	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)	Total (5 anos)
Cenário atual	R\$ 29.599	R\$ 30.773	R\$ 31.993	R\$ 33.261	R\$ 34.580	R\$ 160.206
Cenário proposto	R\$ 69.274	R\$ 113.268	R\$ 160.642	R\$ 211.595	R\$ 266.336	R\$ 821.114
Impacto orçamentário	R\$ 39.675	R\$ 82.495	R\$ 128.649	R\$ 178.333	R\$ 231.755	R\$ 660.907

Desta forma, a AIO, demonstra um incremento de custo da incorporação do teste de CF no monitoramento de pacientes com DC ativa, gerando um total acumulado de R\$ 660.907,00 em cinco anos no contexto.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Diferentes testes de CF estão registrados pela ANVISA, desde testes convencionais de laboratório, ou seja, aqueles que necessitam de estrutura própria para realização, até os testes rápidos (*point-of-care*) que podem ser realizados no local de coleta. Em função dessa gama de opções, não foi identificada uma técnica padrão para a realização do teste de CF no monitoramento de pacientes com DC. A sensibilidade e a especificidade do teste estão atreladas à linha de corte selecionada durante a realização do teste, ou seja, quanto menor a linha de corte maior a sensibilidade e, quanto maior a linha de corte, maior a especificidade. Por isso os testes que englobam duas ou mais linhas de corte para detecção da atividade da DC podem apresentar maior viabilidade do que aqueles com apenas uma linha de corte.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar demais dispositivos médicos utilizados no procedimento de testagem para a calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de crohn envolvendo o cólon.

A busca foi realizada no dia 14/10/2023, utilizando-se as bases de dados *Clinical Trials* e *Cortellis*.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: "Calprotectin" AND "Crohn Disease"

Filtros utilizados:

a- Clinical Trials

I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*

II. Study Type: *Interventional (Clinical Trials), Observational;*

III. Study Phase: *Phase 3, 4 e de fase não aplicável.*

b- Cortellis

I.Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;

II.Phase: Phase 3, 4 e de fase não aplicável.

As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos médicos utilizados em procedimentos de análises laboratoriais que realizem a testagem da calprotectina fecal por novos métodos.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Adicionalmente, foi conduzida uma busca nas agências de avaliação de tecnologia em saúde, utilizando como termo de busca “calprotectin”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir. A CF já é recomendada pelas seguintes agências: CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido), SBU (Suécia) e SMC (Escócia).

CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Canadá

Há uma recomendação desde 2014 para o uso de CF em crianças e adultos para diagnóstico diferencial entre DII e síndrome do intestino irritável, o que permite a monitorização do curso da DII e dos resultados pós-operatórios ou do tratamento em pacientes com DII (36).

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* – Inglaterra e País de Gales

O NICE recomenda desde 02 de outubro de 2013 o uso do teste de diagnóstico de CF para distinguir doenças inflamatórias intestinais e intestinais não inflamatórias (como síndrome do intestino irritável) (37).

SBU – *Swedish Council on Health Technology Assessment* – Suécia

Foi encontrada uma publicação de setembro de 2014 abordando a capacidade da CF em diferenciar entre doenças intestinais inflamatórias e não inflamatórias. A SBU concluiu que a CF é um marcador útil para inflamação nos intestinos e pode ser usada para ajudar discernir doença intestinal inflamatória e não inflamatória em adultos de difícil diagnóstico. O teste é útil até para discriminar entre crianças com DII e sem DII (38). Além disso, ao ser usado no monitoramento, o teste de CF pode levar a economia em saúde, particularmente no atendimento especializado, reduzindo a número de colonoscopias (38).

Não foram encontradas publicações referentes à CF (39)

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes diagnosticados com DC através da colonoscopia, é indicado o monitoramento da atividade da doença a cada 6 ou 12 meses. Atualmente, no SUS, o monitoramento da doença pode ser feito através da ileocolonosopia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, e exames laboratoriais como hemograma, PCR e VHS (10). Considerando a minimização do desconforto gerado pelas colonoscopias, os exames laboratoriais de PCR e VHS podem ser utilizados como marcadores inflamatórios da doença, porém devido a meia vida curta de ambos (aproximadamente 19h) a sua aplicabilidade fica limitada aos estágios agudos da doença, abrindo margem para a necessidade de testes com capacidade de prever a remissão da doença, o que pode levar o paciente a realização de nova endoscopia. Uma alternativa seria o uso da CF, um marcador inflamatório, que devido a sua alta resistência a processos proteolíticos e a altas temperaturas pode ser quantificada nas fezes nos mais variados estágios da doença (16,17).

Não houve estudos que comparassem diretamente a CF com os outros marcadores inflamatórios. Para determinar a sensibilidade e especificidade da CF, os estudos disponíveis utilizavam os escores endoscópicos como padrão ouro.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi considerada criticamente baixa (25%) a baixa (75%). Pelo GRADE, considerando uma corte simulada com 1.000 pacientes testados com prevalência de, 10, 40 e 80% de doença ativa, a certeza da evidência gerada foi julgada como moderada.

Com relação as agências de ATS, as instituições CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) e SBU (Suécia) apresentam recomendações favoráveis para o uso da CF como marcador inflamatório, principalmente na diferenciação das DII, seja em crianças ou adultos. No entanto, apenas o CADTH e o SBU destacam o uso da CF no monitoramento da atividade das DII.

Neste contexto, ao ser usado no monitoramento da atividade da doença, o teste de CF pode levar a economia em saúde, particularmente no atendimento especializado, reduzindo o número de colonoscopias.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta Chamada Pública nº 26/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 13/07/2023 a 23/07/2023, e 148 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os inscritos assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Durante a apreciação do tema, a representante titular relatou que os sintomas da doença de Crohn começaram em 2014, mas que naquele momento descobriu que era intolerante à lactose e, apesar de ter realizado uma colonoscopia, não foi identificada atividade da doença. Em 2017, como os sintomas não haviam cessado, fez novamente uma colonoscopia e foi diagnosticada com a doença de Crohn. Após o diagnóstico, relatou que começou a realizar o monitoramento da doença. Na época, a médica informou que ela precisaria repetir os exames e realizar uma nova colonoscopia. Como ela havia perdido 10 quilos, estava com diarreia há três meses, muito debilitada e não queria realizar novamente uma colonoscopia, tendo em vista que esse exame era invasivo e exigia um preparo anterior, que a deixava bastante debilitada, acabou abandonando o tratamento por um ano.

Após essa pausa no tratamento, ao retornar, a participante relatou que o seu quadro clínico havia agravado. Na ocasião, iniciou o tratamento com medicamentos para o controle da doença, administrando o infliximabe e a azatioprina. Essa combinação levou a remissão da doença. Também começou a realizar o monitoramento com exames de sangue e de calprotectina fecal. Durante a pandemia, precisou fazer duas cirurgias no intestino e todo o acompanhamento foi realizado por meio do exame de calprotectina fecal, não precisando mais realizar o exame de colonoscopia.

A participante também destacou os benefícios de realizar o controle da doença de Crohn com o exame de calprotectina fecal. Relatou que esse exame foi um divisor de águas na sua qualidade de vida, tendo em vista que não exige preparo anterior, pois é realizado por meio de amostras simples de fezes. Lembrou que, a recomendação, no seu caso, era de realizar a colonoscopia a cada dois anos. Entretanto, como não tem apresentado alterações nos exames de calprotectina fecal, ela realiza o monitoramento da doença somente com esse procedimento, não precisando da colonoscopia.

Sobre o acesso ao exame, a participante, que é de João Pessoa, na Paraíba, destacou que realizava pelo programa da Janssen, em um laboratório na sua cidade. Porém, houve um descredenciamento e o laboratório mais próximo fica em um outro estado e, mesmo com a

prescrição médica, ela não tem conseguido realizá-lo. A participante foi questionada sobre a periodicidade em que realiza o exame de calprotectina fecal. Na ocasião, relatou que fez um exame logo após a cirurgia, outro, três meses depois e, atualmente, faz a cada seis meses.

Por fim, foi questionada sobre a periodicidade que tem feito exames colonoscopia depois que começou a realizar o monitoramento da doença com o exame de calprotectina fecal. Segundo a participante, desde que começou a fazer esse procedimento para acompanhamento da doença, não precisou mais realizar colonoscopia e ressaltou novamente o desconforto que é realizar esse exame. Na sua opinião, este foi um aspecto positivo tendo em vista que a realização de colonoscopia, além de exigir todo um preparo anterior, que a deixa bastante debilitada, ela precisa aguardar a autorização para realizá-lo. Lembrou que já chegou a aguardar mais de um ano na fila de espera e naquela ocasião não teve acesso ao exame.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 16ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 31 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da Calprotectina Fecal (CF) no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon. O comitê considerou que é necessário aguardar o retorno da consulta pública, na expectativa de que as contribuições forneçam uma melhor compreensão dos benefícios da tecnologia para a indicação em avaliação.

14. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 64/2023 foi realizada entre os dias 29/12/2023 e 17/01/2024. Foram recebidas 266 contribuições, sendo 161 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 105 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após análise do conteúdo das contribuições técnico-científicas, mais 126 contribuições do formulário técnico-científico foram consideradas como de experiência ou opinião. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

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

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

14.1 Contribuições técnico-científicas

Das 161 contribuições recebidas via formulário técnico-científico, somente 31 foram consideradas como contribuições técnico-científicas. As demais foram analisadas como experiência e opinião. Destas, 100% dos participantes discordaram da recomendação preliminar de não incorporação da tecnologia no SUS. A maioria eram profissionais da saúde (28) e 71% das contribuições foram da Região Sul, seguida do Nordeste (19%), Norte (6%) e Sudeste (3%).

Foram recebidos 15 anexos, sendo eles: 2 documentos de empresas fabricantes da tecnologia em avaliação (Thermo Fisher e Bio-Manguinhos), 1 documento da Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite – GEDIIB, 1 solicitação do exame de calprotectina; 2 Consensos de especialistas (STRIDE-II e Consenso Brasileiro), 1 Diretriz de prática clínica (AGA), 1 Revisão sistemática, 1 Revisão da literatura, 1 Ensaio clínico Randomizado (CALM-Study) e 3 estudos observacionais prospectivo, randomizados e controlados.

Os principais aspectos apontados pelos participantes versaram sobre a necessidade de um exame não invasivo, que substitua a realização das colonoscopias no monitoramento da doença, facilitando o acesso e reduzindo custos e as filas de espera para realização das

colonoscopias. Os estudos apresentados reforçaram a importância do exame e as recomendações de uso na prática clínica, através da apresentação de consensos nacionais e internacionais de especialistas - seguem algumas citações:

“Trata-se de exame não invasivo e com boa sensibilidade para detecção de atividade de doença nos pacientes com doença Crohn, servindo como ferramenta para indicar precocemente uma possível falha ao tratamento, antes do surgimento de manifestações clínicas da doença. A dosagem de calprotectina fecal está incluída no Stride, sendo sua queda/normalização um importante alvo a ser atingido na doença de Crohn. Portanto tal exame deve ser incorporado pelo SUS.”

“A utilização da Calprotectina fecal no monitoramento dos pacientes com Crohn, serve de norteamento para avaliar descompensação e perda de resposta ao tratamento instituído, direcionando após o resultado, da necessidade de fazermos exames mais invasivos, de alto custos, além de apresentar grande dificuldade da realização pelo SUS na maioria dos Estados. A fila de espera da colono e da enterografia passa de 6 meses em alguns Estados. A solicitação desses exames para aqueles pacientes que realmente tem sinais de “flare” da doença com alteração da Calprotectina, exame esse de baixo custo, diminuiria inclusive essas longas filas.”

“Inúmeros estudos mostram o benefício deste exame em várias situações: na suspeita diagnóstica, separando os pacientes dom doença funcional de doença orgânica, na monitorização do tratamento, avaliando a resposta, sem necessidade de realizar a colonoscopia para verificar o sucesso do tratamento, bem como predizer risco de recaídas nos pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais.”

“É mais econômico acompanhar com Calprotectina do que com colonoscopia ou enteroTC ou enteroRM”

“Solicitar calprotectina fecal para avaliar atividade de doença de Crohn pode evitar a solicitação de colonoscopias. Este procedimento requer um ambiente hospitalar, monitorização hemodinâmicos, sedativos, dois profissionais médicos e uma equipe de enfermagem. Em raros casos em que houver complicações, pode ser necessária internação em UTI, uso de antibioticoterapia endovenosa, acompanhamento especializado e cirurgia de urgência. Pacientes graves requerem o preparo internados, o que ainda prevê a dispensação de laxativos pelo Hospital. Esses gastos podem ser evitados na medida em que passemos a utilizar calprotectina fecal como uma alternativa para se avaliar remissão ou atividade de doença.”

A empresa BioManguinhos, fabricante do kit do exame, enviou contribuição com os seguintes pontos:

- ✓ Necessidade de monitoramento da cicatrização de mucosa intestinal, ainda que o padrão ouro nesta avaliação seja a ileocolonosopia, a calprotectina fecal apresenta boa correlação com os achados endoscópicos;
- ✓ Os biomarcadores apresentam papel relevante na diferenciação de sintomas de reativação da DC daqueles relacionados a distúrbios funcionais, sendo que na atenção primária a calprotectina já vem sendo utilizada para diferenciar DC de Síndrome do Intestino Irritável;
- ✓ Os biomarcadores, em especial a calprotectina fecal, apresentam melhor correlação com atividade endoscópica do que sintomas clínicos o que permite descrever tanto a remissão quanto os diferentes graus de atividade da doença(classificada como leve ou moderada a grave);
- ✓ Possibilidade de priorização e redução do número de colonoscopias;
- ✓ Além disso, o Bio-Manguinhos informa que possui iniciativa em andamento para desenvolver um kit diagnóstico para Calprotectina Fecal em parceria com a Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB), havendo, portanto, garantia de fornecimento nacional ao Sistema Único de Saúde.

A empresa Thermo Fisher, fabricante do kit do exame, também enviou contribuição com os seguintes pontos:

- ✓ O atual cenário do diagnóstico e monitoramento da DC no SUS além dos exames histopatológicos, laboratoriais e de imagem engloba também o monitoramento por colonoscopia, que embora eficaz, pode ser uma alternativa invasiva e desconfortável para os pacientes, levando a desafios logísticos, como filas de espera extensas e repetições frequentes.
- ✓ Os potenciais benefícios logísticos oferecidos os pacientes do SUS com a incorporação do teste de calprotectina fecal, onde por ser uma opção menos invasiva e com boa acurácia no monitoramento da DC, poderia aliviar a demanda por colonoscopias e reduzir as filas de espera.
- ✓ Destaca a importância do NATS em trazer estudos robustos e evidências claras sobre a eficácia das práticas habituais do SUS (PCR e VHS).

As contribuições do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) foram as seguintes:

- ✓ a calprotectina fecal e a PCR não são excludentes e sim complementares;

- ✓ a PCR não é específica da inflamação intestinal, diferente da calprotectina fecal. PCR pode estar elevado por outras condições inflamatórias ou infecciosas sistêmicas, não relacionadas à Doenças Inflamatórias intestinais;
- ✓ a calprotectina fecal tem maior capacidade de distinguir os diferentes graus de inflamação intestinal que a PCR;
- ✓ a PCR não se eleva em até 15% da população;

Os pontos citados pelo GEDIIB têm fundamento na literatura conforme discutido no segundo consenso sobre o manejo da doença de Crohn em adultos e no estudo STRIDE II. Cabe destacar, que o parecer elaborado não teve por objetivo explorar os benefícios da calprotectina fecal em associação com a PCR no monitoramento de pacientes com DC, porém ambos os estudos citados previamente pelo GEDIIB destacam um potencial benefício do uso dos dois marcadores juntos.

O consenso de especialistas STRIDE II (*Turner D, Ricciuto A, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570-1583*), publicado em 2021, foi anexado como contribuição e apresenta recomendações baseadas na prática clínica e não no cenário dos ensaios clínicos.

O Segundo Consenso Brasileiro também foi anexado como contribuição e versa sobre o manejo da DC em adultos de 2022. As recomendações do documento se deram através da realização de revisões sistemáticas e endossadas num painel Delphi modificado pelas partes interessadas e especialistas em doenças inflamatórias intestinais com um acordo de pelo menos 80% ou maior taxa de consenso. Dentre as recomendações do consenso estão:

- ✓ A calprotectina fecal é um biomarcador validado para a atividade endoscópica da doença e pode informar as decisões de escalonamento ou redução do tratamento. Concordância do painel Delphi: 97,3%.
- ✓ Calprotectina fecal ou imagens transversais podem ser usadas se a ileocolonosopia não for possível ou aceitável, embora possa não ter sensibilidade para detectar inflamação localizada. Concordância do painel Delphi: 86,2%
- ✓ Os pacientes cuja terapia biológica for suspensa devem ser observados quanto a evidências de recidiva. Um aumento nos níveis de

calprotectina fecal pode ser um preditor precoce de recidiva clínica. Concordância do painel Delphi: 100%

- ✓ Recomendação que a calprotectina fecal seja medida para procurar evidências de inflamação da mucosa na incerteza sobre se a etiologia dos sintomas é inflamação contínua ou outra coisa (por exemplo, má absorção de ácidos biliares, distúrbio funcional do intestino ou síndrome do intestino curto). Concordância do painel Delphi: 94,5%. (Imbrizi M, et al. *SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB)*. Arq Gastroenterol. 2023 Mar 24;59(suppl 1):20-50.)

Outro documento incluído foi a diretriz da Associação Americana de Gastroenterologia (AGA), elaborada por um painel multidisciplinar de especialistas e publicada em 2023. O principal objetivo da diretriz foi informar o papel dos biomarcadores séricos e fecais comumente usados como substitutos da atividade endoscópica da doença, tanto para avaliação transversal quanto para monitoramento longitudinal de pacientes com diagnóstico estabelecido de DC. Dentre as recomendações preconizadas pela AGA estão:

- ✓ Em pacientes em remissão sintomática, calprotectina fecal $<150 \mu\text{g/g}$ e PCR normal descartam inflamação ativa, evitando avaliação endoscópica para avaliação da atividade da doença. No entanto, biomarcadores elevados neste cenário merecem confirmação com endoscopia antes do ajuste do tratamento.
- ✓ Em pacientes com DC com sintomas moderados a graves, calprotectina fecal elevada ou PCR sérica sugerem atividade endoscópica, impedindo a avaliação endoscópica de rotina para atividade da doença. Em pacientes com DC em remissão induzida cirurgicamente em pacientes de baixo risco em profilaxia farmacológica, uma calprotectina fecal normal exclui de forma confiável a recorrência endoscópica. Ananthakrishnan AN, et al. *AGA Clinical Guidelines Committee. Electronic address: clinicalpractice@gastro.org. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Crohn's Disease. Gastroenterology. 2023 Dec;165(6):1367-1399*

14.2 Contribuições de experiência e opinião

A análise qualitativa das contribuições recebidas foi realizada por meio da análise temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase,

ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha eletrônica. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes.

As tabelas 2 e 3 descrevem as características dos participantes. A maior parte das contribuições na consulta pública veio de mulher cisgênero (76,61%; n=177), pessoas identificadas como brancas (57,15%; n=132), com idade entre 25 e 39 (56,71%; n=131) e da região Sudeste (45,02%; n=104). No que se refere aos segmentos dos participantes da consulta pública, os pacientes (74,03%; n=171) constituíram maioria.

Tabela 2. Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 64/2023, calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon, janeiro de 2024, Brasil (n=231).

Variáveis	N	%
Identidade de gênero		
Homem cisgênero	51	22,1
Homem transgênero	1	0,43
Mulher cisgênero	177	76,61
Intertexto	1	0,43
Outro	1	0,43
Cor ou Etnia		
Amarelo	5	2,16
Branco	132	57,15
Pardo	72	31,17
Preto	22	9,52
Idade		
18 a 24	23	9,96
25 a 39	131	56,71
40 a 59	69	29,87
60 ou mais	8	3,46
Região		
Centro-Oeste	13	5,63
Norte	6	2,6
Nordeste	60	25,97
Sul	48	20,78
Sudeste	104	45,02

Fonte: Consulta Pública nº 64/2023, Conitec.

Observou-se que 60 pacientes (66,67%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença. Todos os que contribuíram (n=231) foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS (Tabela 2).

Tabela 3. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta pública nº 64/2023, contidas no formulário de experiência ou opinião da consulta pública calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de crohn envolvendo o cólon - janeiro de 2023, Brasil (n = 231).

Variáveis	N	%
Contribuição por segmento		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	40	17,32
Interessado no tema	4	1,73
Organização da Sociedade Civil	3	1,3
Paciente	171	74,03
Profissional de saúde	12	5,19
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0,43
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	231	100

Fonte: Consulta Pública nº 64/2023, Conitec.

Opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Todas as contribuições (100%) discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Os argumentos apresentados foram categorizados nos seguintes temas: a) custo elevado para pagamento particular; b) direito à saúde (universalidade e equidade); c) acesso; d) maior precisão diagnóstica; e) melhor monitoramento da doença; f) menos invasivo; g) maior adesão ao tratamento; h) redução dos custos do sistema de saúde; i) conforto/comodidade.

Praticamente todas as contribuições exprimiram seus argumentos a partir da correlação entre duas ou mais categorias. Por esse motivo e com o objetivo de facilitar a compreensão, decidimos apresentar esta correlação de categorias em três grandes blocos.

Custo elevado para pagamento particular/ Acesso/ Direito à saúde (universalidade e equidade)

Para alguns cidadãos, a dificuldade de acesso pode estar vinculada com a burocracia dos planos de saúde. Para outros, o acesso é ainda mais complicado devido à impossibilidade de alcançar um plano de saúde, por desemprego e/ou falta de recursos econômicos para enfrentar de forma individual os custos da tecnologia. Perante esta situação, foi mencionado o direito à saúde como dever do Estado. Especialmente, se fez referência ao acesso a esta tecnologia como a concretização dos princípios de universalidade e da equidade do SUS: para que todos os cidadãos possam ter acesso e como política social que visa à igualdade. Vale explicitar que todos os grifos nos relatos são nossos.

Os pacientes de doenças inflamatórias intestinais constantemente necessitam modificar os tratamentos, além de um tratamento multidisciplinar, que a **maioria dos brasileiros, mesmo que empregados, não possuem condições financeiras de custear seu tratamento** ou de algum indivíduo próximo. É indispensável **para o mínimo de qualidade de vida**, o apoio e **incorporação de tratamentos e exames pelo SUS**. (Paciente)

Como paciente com doença de crohn, já tive que fazer o exame de calprotectina nas fezes diversas vezes e **sei que é difícil conseguir pelos planos de saúde e o valor no particular é alto**. Portanto, **se for incorporado ao SUS com certeza vai ajudar muito a todos os pacientes que não têm outro modo de acesso** a esse importantíssimo exame. (Paciente).

Por se tratar de um exame caro, nem todos os portadores com doença inflamatória intestinal tem acesso. Acho fundamental e mais do que isso, uma questão de necessidade extrema para essas pessoas menos favorecidas! (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Segundo a **Constituição, a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução de risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços** para a sua promoção, proteção e recuperação (art. 196). Deve ser incorporado ao SUS, para controle e redução dos sintomas da doença. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Maior precisão diagnóstica/ Melhor monitoramento da doença

Outro argumento para a incorporação da tecnologia em avaliação diz respeito às vantagens técnicas. Houve consenso em destacar a sua importância tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento da doença. Estas características possibilitariam uma detecção precoce e um acompanhamento do curso da doença capaz de fazer melhores ajustes terapêuticos e, assim, prevenir complicações futuras.

Levei 3 anos para ter o diagnóstico da doença de Crohn e isso deixou marcas na minha vida que irei carregar para sempre! O exame vai ajudar para que outros pacientes não passem pela mesma situação que passei! (Paciente)

Este exame é frequentemente solicitado **para identificação do grau de inflamação da doença** e é fundamental para um **melhor tratamento e administração de medicamentos**. (Paciente)

O monitoramento constante da atividade da doença é essencial para ajustes terapêuticos adequados e prevenção de complicações, sendo a colonoscopia frequentemente utilizada para esse fim. É indiscutível que **a calprotectina fecal é um marcador sensível e específico para a inflamação intestinal**, sendo uma alternativa precisa à colonoscopia. Sua inclusão no rol de procedimentos do SUS simplificaria e agilizaria o monitoramento, proporcionando resultados confiáveis de forma menos invasiva. (Organização da sociedade civil)

Deve ser incorporado pelo SUS **para detectar com mais facilidade se o paciente está com alguma inflamação ativa no intestino**, evita custos altos com exames complexos, como colonoscopia. **Detecta, com maior rapidez, se é necessário trocar de tratamento (remédio)**, evitando custos com internações, e cirurgias. (Familiar, amigo ou cuidador)

Menos invasivo/ Adesão ao tratamento/ Conforto/ Redução dos custos do sistema de saúde

O fato de a tecnologia ser “menos invasiva” do que os procedimentos já disponíveis foi profundamente valorizado e associado com menor risco e maior comodidade para o paciente, o que ajudaria, também, na adesão ao tratamento. A diminuição dos riscos de saúde em comparação com outras tecnologias como a colonoscopia foi bastante destacada, além da redução dos custos do sistema de saúde com procedimentos mais invasivos, que requerem hospitalização e que muitas vezes também são de difícil acesso no SUS.

Consideramos ainda que **a natureza não invasiva da calprotectina fecal evita desconfortos e riscos associados a procedimentos mais invasivos, aumentando a adesão dos pacientes ao acompanhamento médico**. A DII Brasil roga à CONITEC que considere incluir o exame de calprotectina fecal no SUS como um avanço significativo na gestão da Doença de Crohn no Brasil. Esta medida representa não apenas **uma otimização dos recursos**, mas também um compromisso com a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. (Organização da sociedade civil)

Não Invasivo e Menos Desconfortável: ao contrário de procedimentos invasivos, como colonoscopia, a coleta de amostras de fezes para medir a calprotectina fecal é não invasiva e menos desconfortável para os pacientes. Isso pode aumentar a adesão dos pacientes ao monitoramento regular, resultando em uma gestão mais eficaz da doença. **Redução de Custos:** A utilização da calprotectina fecal **pode contribuir para a redução dos custos associados a procedimentos invasivos e hospitalizações desnecessárias, uma vez que oferece uma alternativa menos dispendiosa para o monitoramento da doença de Crohn**. (Familiar, amigo ou cuidador)

Sabemos o **quanto é complicado a realização de colonoscopia pelo SUS e dificilmente um paciente consegue realizar outros exames de imagens além da colonoscopia recomendada uma vez ao ano.** A calprotectina fecal dará ao médico uma condição mais específica/objetiva de adequar o tratamento do paciente, pois poderia ser solicitado mais de uma vez no ano. (Paciente)

Experiência com a tecnologia em avaliação

As contribuições que relataram experiência com a tecnologia em avaliação mencionaram o ganho na qualidade de vida, a precisão diagnóstica, o melhor acompanhamento da doença, o direito à saúde e outras características analisadas acima. Porém, a ênfase foi colocada na comparação com outras tecnologias utilizadas para o mesmo fim, especialmente com a colonoscopia.

De modo geral, a calprotectina fecal foi considerada mais simples, prática, cômoda, eficaz e econômica. Foi ainda percebida como menos invasiva, causadora de menos riscos, menos custosa para o sistema de saúde e detentora de menor impacto na vida laboral.

A preferência pela calprotectina fecal se justifica por ser uma tecnologia que evita e/ou posterga procedimentos mais incômodos, invasivos, com maior risco para a saúde e impacto na vida laboral. Estas características foram ainda mais valorizadas desde quando a condição crônica da doença produz um estado de debilidade física e emocional. Também se destacou a possibilidade de ser autoaplicada em casa (“facilidade é extrema, a coleta é simples, como um exame de fezes”) sem a utilização de recursos humanos e físicos do sistema de saúde. Isto não somente impacta no conforto para o paciente, mas também no funcionamento e nos custos do sistema de saúde.

Exame não invasivo, sem risco ao paciente, não exige preparo do intestino (jejum e laxante), nem hospital, médico, anestesia, acompanhante, não tem interrupção da vida laboral e tem um custo infinitamente menor. (Paciente)

Não invasivo. Custos muito baixos em relação a uma colonoscopia tradicional (exame de calprotectina fica em média de 100 a 250 reais em laboratórios particulares). **Não demanda preparação com laxantes. Não interrompe as atividades laborais do paciente, pois o procedimento não precisa de sedação e atestado.** Paciente não precisa dispor de acompanhante para a realização do exame. (Paciente).

No que diz respeito aos efeitos negativos da calprotectina fecal, houve um certo consenso entre os participantes quanto à ausência de efeitos negativos na sua utilização. Nesta seção do questionário, foram mencionados o alto valor do exame e a dificuldade de acesso. Apenas um profissional de saúde citou a possibilidade de falso-positivo vinculado com a coleta.

Não tive dificuldade para realizar o exame de calprotectina fecal. Só posso citar benefícios. (Paciente)

O acesso ao exame pelos planos de saúde é dificultado (muitos planos se negam a cobrir os custos) e **o valor no particular é alto, inacessível para muitos pacientes.** (Paciente)

O resultado negativo é que temos que arcar com mais um custo em busca de uma qualidade de vida. Pois necessitamos da calprotectina e temos que pagar por ele. (Paciente)

Por ser **coleta de fezes, pode ser inconveniente para alguns pacientes.** Algumas situações de falso positivo. (Profissional de saúde)

Experiências com outras tecnologias

Do total de respondentes à consulta pública no formulário de experiência e opinião, 76,2% (n=80) disseram ter experiência com outras tecnologias: 60 como pacientes, 14 como cuidador ou responsável e seis como profissional de saúde. Após customização (substituição do nome comercial pelo princípio ativo, fusão de sinônimos etc.), identificaram-se 26 tecnologias alternativas ou complementares à calprotectina fecal.

Os procedimentos mais citados foram: colonoscopia (n=39; 18,8%), outros exames de imagem (n=31; 15%) e exames de sangue (n=16; 7,7%). Os medicamentos mais mencionados foram: mesalazina (n=22; 10,6%), azatioprina (n=20; 9,7%), infliximabe (n=10; 4,8%) e adalimumabe (n=9; 4,3%).

A **colonoscopia** é a tecnologia mais amplamente comentada pelos participantes. Enquanto sua utilidade e necessidade são reconhecidas, as suas limitações e os seus impactos negativos são frequentemente mencionados. Entre os efeitos positivos associados à colonoscopia foram citados: a rapidez e precisão do diagnóstico; a importância para o diagnóstico diferencial e no monitoramento da patologia. Os efeitos negativos citados foram numerosos: o preparo sofrido; o procedimento invasivo; os riscos associados (sedação, perfuração do intestino); a inadequação durante as crises; o atendimento demorado; a interrupção longa da rotina pessoal e da atividade profissional; a necessidade de acompanhante;

o custo alto na rede privada; as barreiras de acesso ao serviço (distância, lista de espera) a eventual indisponibilidade no SUS; a dependência de aparelhos sofisticados e profissionais qualificados; a fragmentação do cuidado; a necessidade de repetição do exame; eventuais internações hospitalares (por causa da idade, de comorbidades).

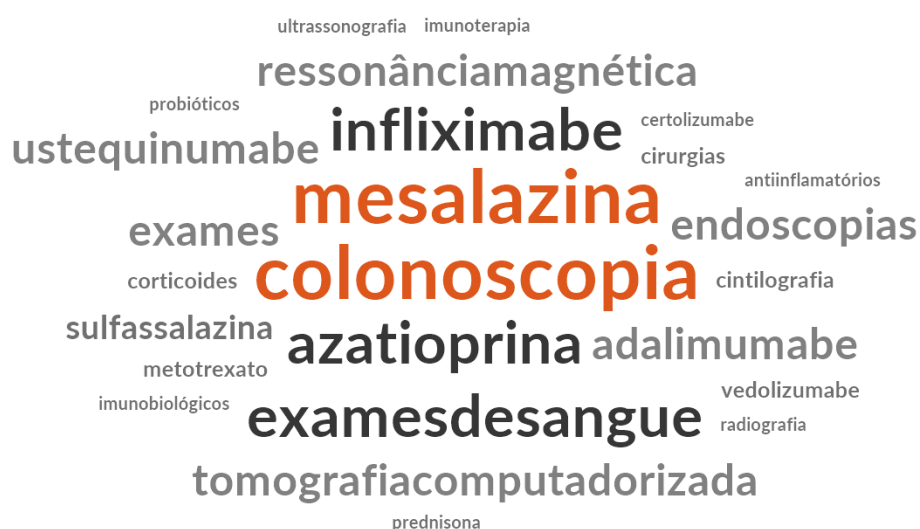


Figura 1 -Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 64/2023.

Fonte: Consulta Pública nº 64/2023, Conitec.

Colonoscopia [é] padrão ouro para avaliação de mucosa e histologia.
(Profissional de saúde)

A colonoscopia é um exame invasivo, exige um preparo debilitante e que afeta a minha rotina não apenas no dia preparo, com dieta restritiva e específica que atinge diretamente a rotina pessoal e profissional, e o dia de exame, que exige sedação e acompanhamento, e proíbe atividades motoras e deslocamentos, mas principalmente afeta a minha saúde nas semanas seguintes, já que organismo demanda tempo para se recuperar do procedimento. Para quem já está com a saúde debilitada, esse exame pode ser extenuante. (Paciente)

(...) ficamos fracos, exaustos, com dores após o exame, sonolentos com a sedação. Ainda corremos o risco de ter uma perfuração no intestino já que está com a mucosa, muito inflamada, etc. (Paciente)

Passar por tudo isso a cada 6 meses para controle da doença. (Paciente)

(...) **ainda tem clínicas que atendem pelo SUS que fazem colonoscopia mal feita que acabam não vendo de fato o que está acontecendo com o paciente** (aconteceu comigo) [...] No auge da minha doença em 2020 o SUS agendou para mim uma colonoscopia, da hora que entrei e sai foram 15 minutos, ou seja, muito rápido, achados clínicos nenhum. [Paciente, Formulário técnico-científico]

Trabalho como médica pelo SUS, sendo que tenho pacientes que aguardam colonoscopia há 3 anos. (Profissional de saúde)

No que diz respeito aos **outros exames de imagem** citados (cintilografia, endoscopia, radiografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada), sua utilidade na detecção e no controle da doença é reconhecida. Entre os efeitos negativos, são mencionados: barreiras ao acesso, custo dos procedimentos e, em determinados casos, impactos psicológicos.

Todos os exames são indispensáveis para o acompanhamento adequado da doença de Crohn. (Paciente)

(...) **têm custo elevado para quem não pode financiar um convênio médico** (...). Os exames são facilmente encontrados nas redes privadas, mas não tenho certeza de que todos eles podem ser realizados pelo SUS, o que seria ideal. (Paciente)

Ressonância (...) não consegui realizar por ter fobia de locais fechado [...], ter crises de ansiedade. (Paciente)

Quanto aos medicamentos, o mais citado é a **mesalazina**, aminossalicilato de ação antiinflamatória. Segundo os participantes, além de eventos adversos, há relatos de dificuldades ligadas à forma de apresentação do medicamento.

A versão oferecida pelo SUS [supositório] não é a melhor para meu tipo de tratamento – utilizo a versão em sachê deste medicamento que não está no SUS. (Paciente)

(...) não desintegra totalmente, às vezes. (Familiar, amigo ou cuidador)

Os relatos de uso de **medicamentos imunobiológicos** (adalimumabe, ustekinumabe e vedolizumabe) são geralmente positivos, ressaltando sua efetividade como tecnologias de ponta no alívio dos sintomas da Doença Inflamatória Intestinal (DII) e na remissão de doença, com redução das internações e proporcionando melhor qualidade de vida. Porém, a perda de efetividade de imunobiológicos e as limitações no acesso a alguns deles, seja pelo SUS, seja na rede privada, também foram citadas.

Necessidade de troca de medicamentos e resistência aos medicamentos ao longo do tempo (...). (Paciente)

(...) minha filha (...) faz uso de imunobiológico. Mesmo com o melhor tratamento, perdeu 15cm do íleo mas hoje está muito bem. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Após 1 ano de tratamento com [adalimumabe e mesalazina], passei por uma nova crise da doença, a qual acarretou em uma cirurgia. (Paciente)

No caso do biológico **infiximabe**, de aplicação intravenosa ou subcutânea, os resultados clínicos relatados são positivos, embora as dificuldades de acesso sejam às vezes enfatizadas.

Meu filho faz aplicação do Infiximabe a cada 8 semanas e assim mantém os sintomas da doença sob controle. [Efeitos negativos:] A dificuldade da liberação do plano pois é um medicamento caro e não ofertado pelo SUS, porém extremamente necessário e eficaz para controle da doença. (Cuidador ou responsável)

Considerações finais

Os participantes da consulta pública se posicionaram a favor da incorporação da calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon no SUS, em função da sua maior precisão diagnóstica e capacidade para acompanhar a evolução da doença (monitoramento), o que permitiria melhorar os ajustes terapêuticos e evitar riscos e complicações. Além disso, destaca-se que se trata de um procedimento menos invasivo em comparação com procedimentos como: colonoscopia, outros exames de imagem e exames de sangue. Entende-se que esta característica da calprotectina fecal (menos invasivo) favoreceria tanto o conforto e a adesão ao tratamento quanto evitaria os riscos à saúde e diminuiria os custos elevados associados com as tecnologias que requerem hospitalização, facilitando o acesso.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de março de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS da calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Para essa recomendação os membros do Comitê consideraram fundamental as contribuições advindas da consulta pública, que apresentaram a importância da realização do exame no monitoramento dos pacientes em tratamento, por ser de fácil acesso, menos invasivo e mais econômico. Consideraram também as opiniões dos especialistas presentes na reunião que apresentaram estudo recentemente publicado e confirmaram que a realização do exame de calprotectina fecal poderá diminuir a realização de exames de colonoscopias no monitoramento dos pacientes, diminuindo filas de espera para a realização do exame. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 885/2024.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 19, DE 18 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame de calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.159143/2023-52.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o exame de calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17. REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 13];96(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280528/>
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 13];25(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229216/>
3. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Aug 14];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
4. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2022 Aug 14];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
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 [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 13];11(1):3–25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>
6. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2017 Jul 1;92(7):1088–103.
7. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];5(1):17–30. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319303334/fulltext>
8. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. Arq Gastroenterol [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Aug 13];46(1):20–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/h6Pp3cLPLzzRQMPYWDWQnv/?lang=en>
9. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. Clin Exp Gastroenterol [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2022 Aug 13];11:423–9. Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
10. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
11. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2022 Aug 14];7(12):982–1018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184171/>
12. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal

Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1984 [cited 2022 Aug 14];30(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6735093/>

13. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Aug 14];14(9):1219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484672/>

14. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2022 Aug 14];110(3):444–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732419/>

15. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 14];109(5):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670113/>

16. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 3];70(10):1978. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3448070/>

17. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1992 [cited 2022 Sep 3];27(9):793–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1411288/>

18. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel crohn's disease through capsule endoscopy: An updated meta-analysis and systematic review. Vol. 15, *Gut and Liver*. Editorial Office of Gut and Liver; 2021. p. 732–41.

19. Boon GJAM, Day AS, Mulder CJ, Gearry RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2015 Oct;21(40):11469.

20. GmbH OD. Instrução de utilização - Alegria® Calprotectin [Internet]. Vol. 49. p. 0–4. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351250580201943/?nomeProduto=calprotectina>

21. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.

22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de revisão sistemática e metanálises de ensaios clínicos randomizados. 1ª edição. Brasília - DF; 2021. 98 p.

23. Bromke MA, Neubauer K, Kempinski R, Krzystek-korpacz M. Faecal calprotectin in assessment of mucosal healing in adults with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *J Clin Med*. 2021 May;10(10):10.

24. Xiang BJ, Jiang M, Sun MJ, Dai C. Optimal Range of Fecal Calprotectin for Predicting Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 37, *Visceral Medicine*. 2021. p. 338–48.

25. Krzystek-Korpacz M, Kempinski R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical biomarkers of mucosal healing for inflammatory bowel disease in adults. Vol. 10, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.

26. Boon GJAM, Day AS, Mulder CJ, Gearry RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2015 Oct;21(40):11469.
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 18];358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília - DF; 2014.
29. Brasil E-D do. Calprotectina Preparação e estabilidade dos reagentes.
30. Grimextur Importação Exportação do Brasil LTDA. Cassete de Teste Rápido de Calprotectina (Fezes) Instrução de Uso. Vol. 55. 2020. p. 113596.
31. Medtest BBC. MedTeste Calprotectina (Teste Rápido) Instrução de Uso REF : PCAP-MC63. 1980. p. 9–10.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília - DF; 2014. 134 p.
33. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
34. Akutko K, Iwańczak B. Evaluation of Fecal Calprotectin, Serum C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Seromucoid and Procalcitonin in the Diagnostics and Monitoring of Crohn's Disease in Children. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. 2022.
35. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* [Internet]. 2012 Aug 1;61(8):1140 LP – 1145. Available from: <http://gut.bmj.com/content/61/8/1140.abstract>
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Fecal Calprotectin Assay. 2014;
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE Guid. 2013;(October):1–55.
38. Colitis U, Britain G. Faecal calprotectin levels can differentiate between inflammatory and non-inflammatory bowel diseases. SBU remarks | Summ Discuss Int Med Syst Rev. 2014;1–7.
39. Scottish Health Technologies Group.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

CALPROTECTINA FECAL NO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN ENVOLVENDO O CÓLON

APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da calprotectina fecal (CF) como biomarcador alternativo para o monitoramento de pacientes do SUS com Doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a acurácia da CF, para o monitoramento da DC envolvendo o cólon, na perspectiva do SUS.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

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

1. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: No monitoramento de pacientes com doença de Crohn DC) envolvendo o cólon em atividade, a calprotectina fecal (CF) é mais sensível e/ou específica que proteína C reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS) para identificar e/ou afastar doença com atividade endoscópica?

População-alvo: Pacientes diagnosticados com DC envolvendo o cólon, que necessitam de monitoramento da atividade da doença.

Tecnologia: Calprotectina fecal (CF).

Comparador: Proteína C Reativa (PCR) ou Velocidade de Hemossedimentação (VHS).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Os estudos compreendidos neste documento foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: revisões sistemáticas com ou sem meta-análises que tenham avaliado o uso de CF no monitoramento de pacientes diagnosticados com DC envolvendo o cólon. A avaliação da qualidade das evidências foi obtida a partir da utilização da ferramenta AMSTAR 2. A graduação da certeza da evidência foi realizada através do GRADE

Síntese das evidências: A colonoscopia foi considerada padrão ouro no monitoramento da atividade da DC em todos os estudos que avaliaram marcadores inflamatórios, como possível substituto no monitoramento dos pacientes com DC. Quatro revisões sistemáticas foram incluídas, sendo duas com meta-análises. Para síntese de resultados e realização do GRADE foi escolhido a revisão sistemática mais recente, a qual teve maior número de estudos incluídos na síntese de dados. A partir da mesma, foi observada uma sensibilidade de 0,83 (IC 95% 0,77 a 0,87) e uma especificidade de 0,76 (0,68 a 0,82) no monitoramento da atividade da DC. A síntese de resultados mostrou que a CF apresenta um *odds ratio* diagnóstico de 13,8 (IC 95% 9,1-20,9) no monitoramento da atividade da doença, o que significa que a CF apresenta 14 vezes mais chances de identificar o paciente que está com doença ativa do que aquele com doença inativa. Os estudos foram considerados como de viés criticamente baixo a baixo. O nível de certeza da evidência foi moderado.

Qualidade da evidência (GRADE):

Acurácia diagnóstica

() Alta

(X) Moderada

() Baixa

() Muito baixa

2. CONTEXTO

Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi avaliar a CF como biomarcador alternativo para monitoramento de pacientes com DC com vistas à redução do número de colonoscopias, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A DC é uma doença inflamatória intestinal (DII) resultante da ativação imune inadequada da mucosa, sem etiologia conhecida. É caracterizada como uma doença crônica e sem cura, tendo como principal característica a presença de lesões salteadas, assimétricas, transmuralis ou granulomatosas ao longo do íleo, cólon e região perianal, permitindo que ela se apresente sob três formas: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante (Figura 1) (1).

Por ser uma doença inflamatória crônica e sem cura, a história natural da DC é marcada por períodos de manifestações agudas e remissões, com tratamento que objetiva, principalmente, indução e manutenção do controle sintomático, além de melhorar a qualidade de vida e minimizar as complicações a curto e longo prazo dos pacientes (1). As abordagens terapêuticas mais recentes incluem a indução e manutenção da cicatrização histológica da mucosa, possibilitando a mudança da história natural da DC (2).

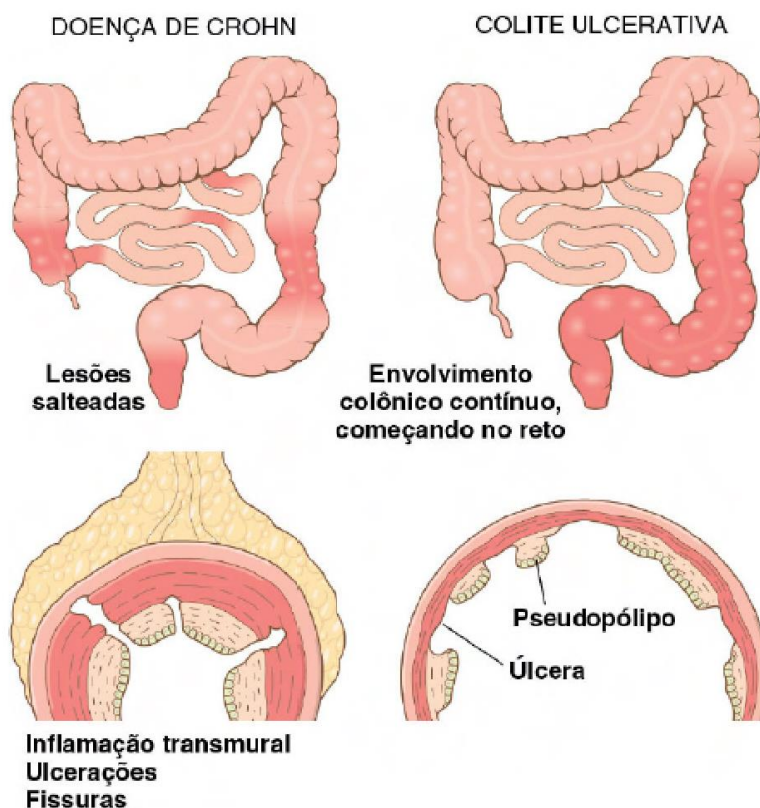


Figura 1. Doença inflamatória intestinal

Fonte: Patologia básica – Robbins – 9ª edição. Pág. 587 (3)

Por apresentar uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC (IADC) - padrão-ouro na classificação dos estágios da doença (4) - o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (5), apresentado na **Tabela 1**, é empregado com o objetivo de diferenciar a doença ativa da doença em remissão. As correlações com o IADC mostram que a resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos) equivale a uma redução de ≥ 3 pontos na escala IHB, enquanto que a remissão clínica (pontuação IADC ≤ 150 pontos) equivale a uma redução de ≤ 4 pontos nessa escala. (4).

Tabela 1. Índice de Harvey-Bradshaw para a classificação da Doença de Crohn

Variável	Descrição	Escore
A	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 péssimo
B	Dor abdominal (dia anterior)	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada

		3 = intensa
C	Número de evacuações líquidas por dia (dia anterior)	1 por evacuação
D	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
E	Complicações	1 por item: Dor nas articulações Inflamação ocular (Uveíte) Eritema nodoso Úlceras aftosas Pioderma gangrenoso Fissura anal Nova fístula Abscesso
Total	Soma dos escores das variáveis A a B	Interpretação: Remissão: <5 Doença Leve: 5 a 7 Doença Moderada: 8 a 16 Doença Grave: >16

Fonte: Adaptado de Harvey-Bradshaw (1980) (5).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn (PCDT-DC), publicado pelo Ministério da Saúde (MS) em 2017 (6), o manejo dos pacientes com DC, ocorrem em função da gravidade da doença (**Tabela 2**), sendo que pacientes sem sintomas e sem uso de corticosteroides são considerados como pacientes em “remissão sintomática”, enquanto que aqueles que necessitam de corticosteroides para seguir assintomáticos são considerados “corticodependentes”, pois não estão necessariamente em remissão e estão sujeitos à toxicidade do tratamento prolongado (7).

Tabela 2. Classificação e manejo dos pacientes com doença de Crohn

IHB	Classificação	Manejo e características
5, 6 ou 7	Pacientes com doença leve a moderada	Costumam ser atendidos ambulatorialmente. Toleram bem a alimentação, apresentam-se bem hidratados e sem perda de peso superior a 10%. Podem apresentar sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal.
≥ 8	Pacientes com doença moderada a grave	Estão sujeitos a atendimento hospitalar. Usualmente com estado geral bastante comprometido, podendo apresentar um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 ou mais evacuações por dia).

> 8	Pacientes com manifestações graves/fulminantes	Necessitam de atendimento hospitalar. São aqueles que não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial e/ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou com abscessos intra-abdominais.
-----	--	--

Fonte: Adaptado do PCDT-DC (6).

Nota: IHB: Índice de Harvey-Bradshaw

Tanto a classificação da doença quanto o manejo são de suma importância para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (7).

Epidemiologia

Apresentada sob três formas - inflamatória, fistulosa e fibroestenosante - é comumente diagnosticada entre adolescentes e adultos jovens (2). A DC apresenta uma incidência global média de 3 a 20 novos casos por 100.000 habitantes/ano, sendo comumente observada nos países da América do Norte e Europa Ocidental, com um volume crescente de novos casos na Ásia e América do Sul (8,9). No Brasil, em um período de 10 anos (2005 – 2015) um crescimento de aproximadamente 60% na incidência e na prevalência da DC no estado de São Paulo foi registrado (10,11). Em 2005 a incidência estimada era de 3,5 novos casos por 100.000 habitantes/ano com prevalência de 14,8 casos por 100.000 habitantes (10). Em 2015 passou para 5,48 casos novos por 100.000 habitantes/ano e 24,3 casos/100.000 habitantes (11), respectivamente.

Tratamento

O tratamento da DC é complexo e deve levar em consideração o local, a atividade e as manifestações da doença, sendo aconselhável o diagnóstico confirmatório da atividade da doença antes de iniciar ou alterar qualquer conduta terapêutica (7).

A escolha do tratamento farmacológico deve considerar os seguintes fatores:

- Relação risco-benefício entre a eficácia e os potenciais efeitos adversos do medicamento;
- Resposta prévia ao tratamento;
- Presença de manifestações ou complicações extra intestinais;

Em alguns casos, pode ser necessário intervenções cirúrgicas para tratar obstruções e complicações supurativas.

Tecnologia avaliada

Descrita pela primeira vez em meados de 1980, a calprotectina é caracterizada como um complexo proteico pertencente à família de proteínas leucocitárias S100 ligantes de cálcio (S100A8 e S100A9) com atividade antimicótica (12). Presente em aproximadamente 45% das proteínas citosólicas de neutrófilos e expressa constitutivamente por monócitos e macrófagos ativados, a calprotectina apresenta potencial como marcador inflamatório (12,13). Suas ligações com o cálcio conferem a ela resistência a processos proteolíticos e a altas temperaturas, o que permite que seja identificada e quantificada nas fezes, principalmente quando a inflamação ocorre nos intestinos, pois ao correlacionar-se com o número de neutrófilos presentes no lúmen intestinal é possível detectar respostas inflamatórias agudas no intestino (12,13).

A identificação da CF pode ser realizada por diferentes métodos (ELISA, turbidimétricos). O método de identificação da CF exerce influência direta no tempo de resposta e na resposta obtida, sendo que as análises podem ser conduzidas em laboratórios ou no local de coleta, utilizando testes rápidos. Além disso, os métodos podem ser qualitativos ou quantitativos. Os testes qualitativos têm por objetivo dizer se o paciente apresenta ou não DII, podendo ser úteis na diferenciação de DII e síndrome de intestino irritável. A escolha da linha de corte do teste pode exercer grande influência no resultado apresentado. Os testes quantitativos costumam explorar diferentes linhas de cortes e têm por objetivo principal estratificar a gravidade da DII em função do resultado do teste, sendo úteis no direcionamento do manejo do paciente (14,15).

Tecnologias comparadoras e descrição

O PCDT-DC sugere a PCR e a VHS, como exames laboratoriais auxiliares no diagnóstico da DC (6).

Consideradas proteínas de fase aguda, a PCR e a VHS encontram-se alteradas em pelo menos 25% dos processos inflamatórios, sejam de fase aguda ou crônica (16).

Com secreção predominantemente hepática, o início de liberação da PCR ocorre entre 4 a 6 horas após estímulo inflamatório inicial, podendo atingir um pico máximo de liberação em 36 a 50 horas. A utilidade clínica da PCR está diretamente correlacionada com o seu tempo de meia vida plasmática de 19 horas. Mesmo após estímulo único, os níveis da PCR podem levar vários dias para retornar as suas quantidades basais, o que permite a sua utilização na identificação de pacientes com inflamações crônicas (16).

Diferentes métodos podem ser utilizados para quantificar a PCR. O método preconizado no SUS consiste na determinação quantitativa de PCR. Dentre os métodos, a imunoturbidimetria permite quantificar a concentração de PCR presente

na amostra de soro sanguíneo do paciente por processo de aglutinação formado entre as partículas de poliestireno recobertas com anti-PCR e o soro (17). O processo de aglutinação que se forma provoca um aumento do tamanho das partículas e, conseqüentemente, um aumento da absorbância, que é medida por comparação com o calibrador de concentração conhecida (17).

A VHS é uma medida indireta da concentração de fibrinogênio, onde a velocidade com que os eritrócitos sedimentam no plasma é dependente da concentração de fibrinogênio, uma proteína inflamatória de fase aguda comumente elevada nos processos inflamatórios (16). Sendo assim, o exame de VHS consiste na mensuração em milímetros da sedimentação de sangue anticoagulado com EDTA em uma coluna padrão, após um período específico de tempo. O exame é considerado um fenômeno não específico, mas útil como teste de triagem onde altas concentrações de proteínas de fase aguda estão presentes (18).

Pergunta de pesquisa

Com o intuito de tornar transparente e consistente, a revisão sistemática foi norteada pela seguinte pergunta de pesquisa:

No monitoramento de pacientes com DC envolvendo o cólon em atividade, a CF é mais sensível e/ou específica que a PCR ou que a VHS, para identificar e/ou afastar doença com atividade endoscópica?

Quadro 1. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfechos] e "study design" [tipo de estudo]) elaborada pelo demandante

População	Pacientes diagnosticados com doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon em atividade, que necessitam de monitoramento da atividade da doença
Intervenção (tecnologia)	Calprotectina fecal (CF)
Comparador	Proteína C Reativa (PCR) ou Velocidade de Hemossedimentação (VHS)
Desfechos (Outcomes)	Sensibilidade e especificidade para identificação de atividade endoscópica Número de colonoscopias evitadas

Tipo de estudo (study design)	Revisões sistemáticas
---	-----------------------

Justificativa: avaliar a CF como biomarcador alternativo para monitoramento da DC, com vistas à redução do número de colonoscopias.

4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICOS estruturada acima (**Quadro 1**), foi realizada uma busca em julho de 2022 utilizando as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scopus. O **Quadro 2** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	#1 "Crohn Disease"[Title/Abstract] OR "Crohn's Enteritis"[Title/Abstract] OR "Regional Enteritis"[Title/Abstract] OR "Crohn's Disease"[Title/Abstract] OR "Inflammatory Bowel Disease 1"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Enteritis"[Title/Abstract] OR "Granulomatous colitis"[Title/Abstract] OR "Terminal Ileitis"[Title/Abstract] OR "Crohn Disease"[MeSH Terms] #2 "fecal calprotectin"[Title/Abstract] OR "faecal calprotectin"[Title/Abstract] #1 AND #2	980
The Cochrane Library	("fecal calprotectin" in Title Abstract Keyword OR "faecal calprotectin" in Title Abstract Keyword) AND "Crohn's disease" in Title Abstract Keyword	1.004
LILACS	Título, resumo, assunto ((calprotectina) AND ("Doença de Crohn"))	7
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("crohn disease")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("fecal calprotectin") OR TITLE-ABS-KEY ("faecal calprotectin")))	1.188
Total		3.179

Seleção de estudos

Critérios de inclusão: Os estudos compreendidos neste documento foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade - revisões sistemáticas com ou sem meta-análises que tenham avaliado o uso de CF no monitoramento de pacientes diagnosticados com

DC envolvendo o cólon. Foram considerados os estudos que tivessem apresentado ao menos um dos seguintes desfechos: Sensibilidade e especificidade para o desfecho atividade endoscópica e número de colonoscopias evitadas.

Critérios de exclusão: foram excluídos resumos ou pôsteres de congresso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes, relatórios técnicos, protocolos de estudos; estudos publicados em caracteres não-romanos (chinês, russo etc.).

Abaixo, o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

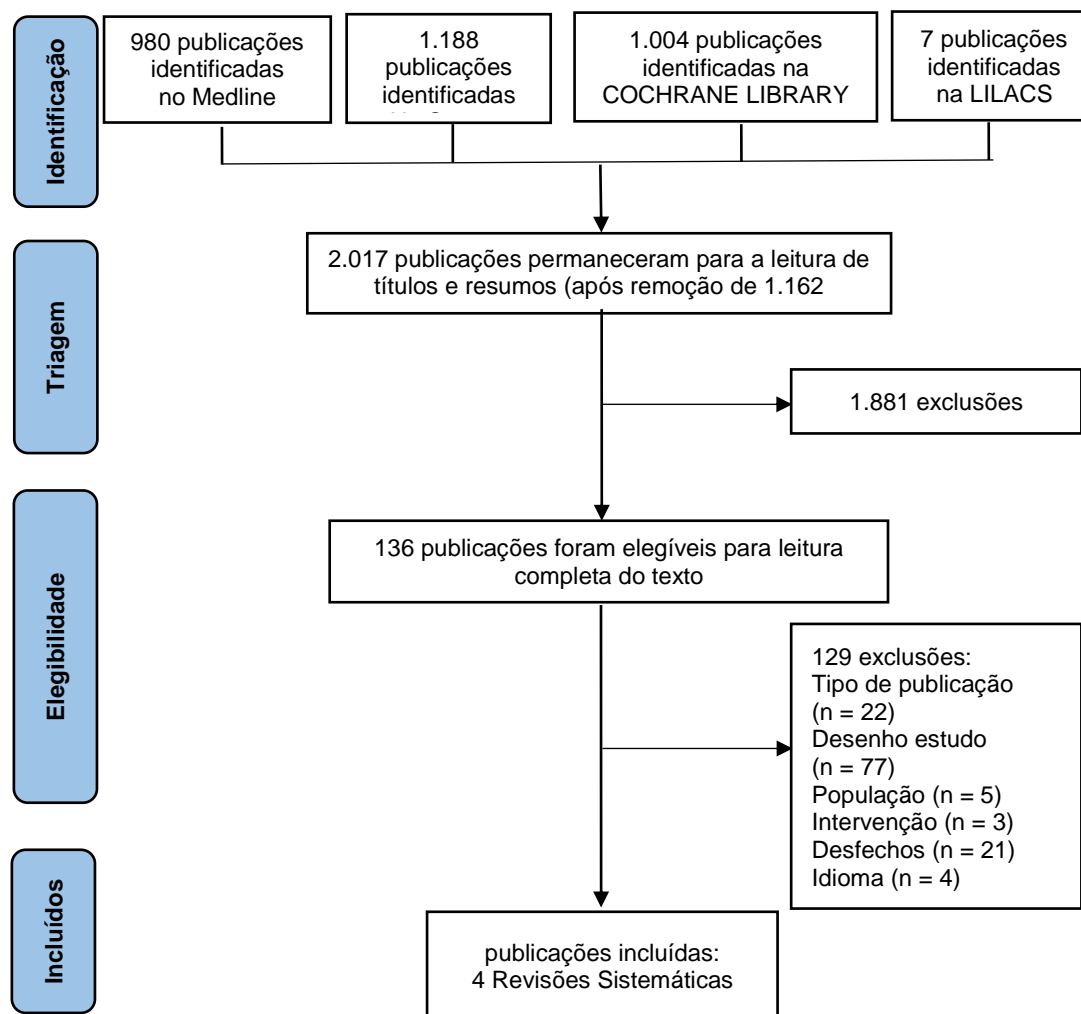


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos

Caracterização dos estudos selecionados

Foram identificadas quatro revisões sistemáticas, sendo duas delas com meta-análise. No Quadro 3, constam as principais características dos estudos selecionados.

Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada

Autor, ano / Desenho do estudo	Objetivos	Amostra	Desfechos	Principais resultados
Bromke et al, 2021 (19) Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a acurácia diagnóstica do teste CF como biomarcador de cicatrização da mucosa em DII e sua aplicação no monitoramento da doença, bem como na avaliação da eficácia de uma terapia em andamento.	52 estudos (16 estudos relataram uso de CF na DC)	Sensibilidade Acurácia (ASC) OR diagnóstico	CF como biomarcador de cicatrização da mucosa na DC: OR: 13,8 (IC 95%, 9,1 a 20,9) p < 0,0001 (modelo de efeitos aleatórios). I ² de Higgins = 37% e valor p da estatística Cochrane Q é de 0,07; Sensibilidade da CF na cicatrização da mucosa: 0,828 (IC 95%, 0,769 a 0,874) (modelo de efeitos aleatórios) I ² de Higgins = 51,7% e a estatística Cochrane Q é 36,18 (p-valor = 0,0027) Especificidade da CF na cicatrização da mucosa: 0,759 (IC 95%, 0,683 a 0,821) (modelo de efeitos aleatórios) I ² de Higgins = 80,2% e a estatística Cochrane Q é 75,41 (p-valor = < 0,0001) Acurácia (ASC): 0,829 OR diagnóstico: 11,20
Xiang et al, 2021 (20) Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a acurácia diagnóstica do teste CF como biomarcador de cicatrização da mucosa em DII	20 estudos (4 estudos relataram o uso da CF na DC)	Sensibilidade Especificidade Verossimilhança positiva Verossimilhança negativa OR diagnóstico	CF como biomarcador de cicatrização da mucosa na DC utilizando as linhas de corte combinadas entre 180 a 250 µg/g: Sensibilidade: 0,67 (IC 95% 0,41–0,86) Especificidade: 0,76 (IC 95% 0,65–0,85) Verossimilhança positivo: 2,9; IC 95% 1,8–4,4 Verossimilhança negativo: 0,43; IC 95% 0,22–0,86 Curva ROC: (ASC 0,79, IC 95% 0,75–0,82; OR diagnóstico: (7, IC 95% 2–18)
Krzystek-Korpacz et al, 2020 (21)	Avaliar a acurácia diagnóstica	84 estudos no total, sendo que	Sensibilidade Especificidade Acurácia (ASC)	CF como biomarcador de cicatrização da mucosa na DC: Sensibilidade: 50 a 96%

Revisão sistemática	dos marcadores de cicatrização da mucosa na DII colônica que surgiram na última década (2010-2020), bem como apresentar um resumo de seu desempenho	44 avaliaram o desempenho da CF (14 estudos relataram o uso da CF na DC; 30 estudos avaliaram o desempenho da PCR) 13 estudos relataram o uso da PCR na DC		<p>Especificidade: 52 a 100%</p> <p>Acurácia (ASC): 0,74 a 0,94</p> <p>PCR como biomarcador de cicatrização da mucosa na DC:</p> <p>Sensibilidade: 50 a 100%</p> <p>Especificidade: 24 a 89%</p> <p>Acurácia (ASC): 0,64 a 0,92</p> <p>Dentre os estudos avaliados, diferentes linhas de cortes foram aplicadas em ambos os testes.</p>
<p>Boon et al, 2015 (15)</p> <p>Revisão sistemática</p>	Avaliar a acurácia diagnóstica dos marcadores inflamatórios fecais na identificação da cicatrização da mucosa	36 estudos no total, sendo que 28 estudos avaliaram o desempenho da CF (17 estudos relataram o uso da CF na DC)	<p>Sensibilidade</p> <p>Especificidade</p> <p>Verossimilhança positivo</p> <p>Verossimilhança negativo</p>	<p>CF como biomarcador da atividade endoscópica na DC:</p> <p>Sensibilidade: 51,6 a 100%</p> <p>Especificidade: 30 a 100%</p> <p>Verossimilhança positivo: 48 a 100%</p> <p>Verossimilhança negativo: 38% - 100%</p> <p>Dentre os estudos avaliados, diferentes linhas de cortes foram aplicadas.</p>

Legenda: ASC=Área sob a curva; CF=Calprotectina fecal; DC=Doença de Crohn; DII=Doença inflamatória intestinal; PCR=Proteína C Reativa.

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Análise de risco de viés das revisões sistemáticas

Foram avaliadas 4 revisões sistemáticas utilizando a ferramenta AMSTAR 2 (22). Os resultados da avaliação estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Q 0	Q 0	Q 0	Q 0	Q 0	Q 0	Q 0	Q 0	Q 09*	Q 1	Q 11*	Q 1	Q 13	Q 1	Q 1	Q 1	#
	1	2	3	4	5	6	7	8		0		2		4	5	6	
Bromke et al., 2021 (19)	S	O	S	P	S	S	N	N	NA/N	N	NA/S	S	S	S	S	S	●
Xiang et al., 2021 (20)	S	S	N	P	S	N	N	P	NA/S	N	NA/S	S	S	S	S	S	●
Krzystek-Korpacz, et al., 2020 (21)	S	N	S	P	S	S	N	P	NA/N	N	NA/N	N	N	N	N	S	●
Boon et al., 2015 (15)	S	N	S	S	N	N	N	S	NA/N	N	S	N	N	N	N	S	●

*Questões com subitens (A e B), resultados reportados de maneira consecutiva; S: sim, PS: parcialmente sim; N: não, NA: item não aplicável; #: confiança final na evidência

● Alta; ● Moderada; ● Baixa; ● Criticamente baixa

6. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Efeitos desejáveis da tecnologia

As RS apontam que a CF apresenta alta sensibilidade e especificidade como biomarcador no monitoramento da cicatrização da mucosa na DC, principalmente em função da linha de corte escolhida, sendo que a sensibilidade pode variar de 50 a 96% e a especificidade de 52 a 100% (15, 19-21).

A RSMA de Bromke et al (2021) (19) apresentou-se como o estudo mais atual e abrangente, pois incluiu 16 estudos que avaliaram a CF como biomarcador de cicatrização da mucosa na DC e consideraram uma linha de corte média de 250 µg/g para estimar a síntese da sensibilidade (0,828 [IC 95%, 0,769 a 0,874]) e da especificidade (0,759 [IC 95%, 0,683 a 0,821]) dos estudos incluídos, onde quanto maior a sensibilidade, maior será o valor do preditivo negativo e, quanto maior a especificidade, maior será o valor preditivo positivo. O Valor preditivo negativo é responsável por estimar a certeza do resultado negativo em um indivíduo com ausência da doença. O Valor preditivo positivo é responsável por estimar a certeza do resultado positivo em um indivíduo com presença da doença (19).

Acurácia (ASC)

A boa precisão geral do teste pode ser observada através da área sob a curva que cobre aproximadamente 82,9% da área do gráfico. De modo geral, a ASC é uma representação gráfica dos verdadeiros positivos contra os falsos negativos, levando em consideração todos os valores de corte possíveis. Sendo assim, quanto mais próximo de 1, maior a capacidade discriminatória para distinguir entre os pacientes com e sem inflamação ativa.

Odds ratio diagnóstico

O *odds ratio* diagnóstico calculado para determinação do estado de cicatrização da mucosa de pacientes com DC mostra que as chances de um resultado positivo (baixa CF) entre pacientes com a doença em remissão é de 13,8 (IC 95%, 9,1 a 20,9) vezes maior do que as chances de resultados positivos entre pacientes com inflamação ainda ativa, o que permite diferenciar doença em remissão de doença ativa.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Ainda que a RSMA de Bromke et al. (2021) seja a evidência mais abrangente, os autores destacam que devido as flutuações dos valores de corte para o teste da CF nos estudos avaliados, a meta-análise apresentada não pode fornecer uma recomendação clínica sobre um valor de corte definitivo de CF (23).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a certeza da evidência foi utilizado a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(23)

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Sensibilidade	0.83 (95% CI: 0.77 para 0.87)
Especificidade	0.76 (95% CI: 0.68 para 0.82)

Prevalências	10%	40%	80%
--------------	-----	-----	-----

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Confiança (Nível da evidência)
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 10%	Probabilidade pré-teste de 40%	Probabilidade pré-teste de 80%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença ativa)	16 estudos 1.333 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	gradiente de dose-resposta	83 (77 para 87)	332 (308 para 348)	664 (616 para 696)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como sem doença ativa)								17 (13 para 23)	68 (52 para 92)	136 (104 para 184)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença ativa)	16 estudos 1.333 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	gradiente de dose-resposta	684 (612 para 738)	456 (408 para 492)	152 (136 para 164)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-positivos (pacientes com doença ativa incorretamente classificados)								216 (162 para 288)	144 (108 para 192)	48 (36 para 64)	

a. Devido ausência de lista de estudos excluídos e falta de detalhamento dos incluídos

b. Há uma faixa muito ampla de linha de corte

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes diagnosticados com DC através da colonoscopia, é indicado o monitoramento da atividade da doença a cada 6 ou 12 meses. O monitoramento da doença pode ser feito através da ileocolonoscopia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, e exames laboratoriais como hemograma, PCR e VHS (10). Considerando a minimização do desconforto gerado pelas colonoscopias, os exames laboratoriais de PCR e VHS podem ser utilizados como marcadores inflamatórios da doença, porém devido a meia vida curta de ambos (aproximadamente 19h) a sua aplicabilidade fica limitada aos estágios agudos da doença, abrindo margem para a necessidade de testes com capacidade de prever a remissão da doença, o que pode levar o paciente a realização de nova endoscopia. Uma alternativa seria o uso da CF, um marcador inflamatório, que devido a sua alta resistência a processos proteolíticos e a altas temperaturas pode ser quantificada nas fezes nos mais variados estágios da doença (16,17).

Não houve estudos que comparassem diretamente a CF com os outros marcadores inflamatórios. Para determinar a sensibilidade e especificidade da CF, os estudos disponíveis utilizavam os escores endoscópicos como padrão ouro.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foram consideradas criticamente baixa (25%) a baixa (75%). Pelo GRADE, considerando uma corte simulada com 1.000 pacientes testados com prevalência de, 10, 40 e 80% de doença ativa, a certeza da evidência gerada foi julgada como moderada.

Com relação as agências de ATS, as instituições CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) e SBU (Suécia) apresentam recomendações favoráveis para o uso da CF como marcador inflamatório, principalmente na diferenciação das DII, seja em crianças ou adultos. No entanto, apenas o CADTH e o SBU destacam o uso da CF no monitoramento da atividade das DII.

Neste contexto, ao ser usado no monitoramento da atividade da doença, o teste de CF pode levar a economia em saúde, particularmente no atendimento especializado, reduzindo o número de colonoscopias.

9. REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 13];96(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280528/>
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease—evidence for and against current therapies. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 13];25(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229216/>
3. Robbins: patologia básica / Robbins patologia básica Kumar, Vinay; Abbas, Abul K; Aster, Jon C; Coana, Claudia. Rio de Janeiro; Elsevier; 9 ed; 2013. P. 587. Fig. 1
4. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Aug 14];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
5. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2022 Aug 14];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
6. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
7. 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 [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 13];11(1):3–25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>
8. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2017 Jul 1;92(7):1088–103.
9. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];5(1):17–30. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319303334/fulltext>
10. Victoria CR, Sassaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. Arq Gastroenterol [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Aug 13];46(1):20–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/h6Pp3cLPLzzRQMPYWDWQnv/?lang=en>
11. Gasparini RG, Sassaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. Clin Exp Gastroenterol [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2022 Aug 13];11:423–9. Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
12. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. Gut [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 3];70(10):1978. Available from: /pmc/articles/PMC8458070/

13. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1992 [cited 2022 Sep 3];27(9):793–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1411288/>
14. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel crohn's disease through capsule endoscopy: An updated meta-analysis and systematic review. Vol. 15, Gut and Liver. Editorial Office of Gut and Liver; 2021. P. 732–41.
15. Boon GJAM, Day AS, Mulder CJ, Gearry RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? World J Gastroenterol. 2015 Oct;21(40):11469.
16. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 4];59(1):85–92. Available from: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/gKQtTBk44SPSqzYtcjtZTXt/?lang=pt>
17. Bioclin. INSTRUCOES_PROTEINA_C_REATIVA_PCR [Internet]. [cited 2022 Sep 4]. Available from: https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/INSTRUCOES_PROTEINA_C_REATIVA_PCR.pdf
18. Bull BS, Caswell M, Ernst E, Jou JM, Kallner A, Koepke JA, et al. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology). J Clin Pathol [Internet]. 1993 [cited 2022 Sep 4];46(3):198. Available from: /pmc/articles/PMC501169/?report=abstract
19. Bromke MA, Neubauer K, Kempinski R, Krzystek-korpaczka M. Faecal calprotectin in assessment of mucosal healing in adults with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. J Clin Med. 2021 May;10(10):10.
20. Xiang BJ, Jiang M, Sun MJ, Dai C. Optimal Range of Fecal Calprotectin for Predicting Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 37, Visceral Medicine. 2021. P. 338–48.
21. Krzystek-Korpaczka M, Kempinski R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical biomarkers of mucosal healing for inflammatory bowel disease in adults. Vol. 10, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include 65 randomized or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep;358:j4008.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília – DF; 2014.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

CALPROTECTINA FECAL NO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN ENVOLVENDO O CÓLON

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação econômica do teste da calprotectina fecal (CF) para o monitoramento de pacientes do SUS com doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). A presente avaliação foi elaborada pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências econômicas do teste de CF para o monitoramento de pacientes com DC, na perspectiva do SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

A literatura avaliada mostrou que o teste de CF apresenta boa acurácia no monitoramento da atividade da DC (1). Ao comparar o teste de CF com a colonoscopia, padrão ouro no monitoramento de pacientes com DC, observa-se que o teste de CF é mais cômodo, pois não exige preparo prévio específico à sua realização, tipo dieta especial e laxativos para a limpeza do cólon e é mais conveniente, pois a amostra pode ser coletada em domicílio e encaminhada ao laboratório ou realizada no local com testes rápidos, enquanto a colonoscopia exige ambiente e profissionais especializados (2,3). Considerando esses aspectos, foi realizada uma avaliação econômica com o objetivo de apresentar o teste de CF como possível opção diagnóstica a luz das evidências clínicas e possível impacto nos custos em saúde e outros efeitos considerados valiosos. No caso de testes diagnósticos é recomendado que as evidências sejam obtidas de forma sistemática, incluindo avaliação de sua relevância e potencial de viés, a fim de fornecer resultados de acurácia, segurança e eficácia (4,5). Sendo assim, as avaliações econômicas não devem ser tratadas como alternativas para as evidências clínicas disponíveis, mas sim como análises complementares a estas, cujo principal objetivo é auxiliar nas decisões em saúde (6). Nesse sentido, para avaliação dos custos e efetividade do teste de CF no monitoramento de pacientes com DC envolvendo o cólon, foi elaborado um estudo econômico completo, a partir de dados da literatura científica e de revisão sistemática apresentada neste dossiê, para avaliar o custo-efetividade.

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (Quadro 1).

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

População-alvo	Indivíduos diagnosticados com DC envolvendo o cólon em atividade, que necessitam de monitoramento da atividade da doença
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Proteína-C reativa (PCR) e Velocidade de hemossedimentação (VHS)
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Número de colonoscopia evitada Monitoramento adequado
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: Procedimentos hospitalares e Exames laboratoriais
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão para sensibilidade e especificidade

Análise de sensibilidade

Análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (Probabilistic Safety Assessment – PSA)

4. MÉTODOS

População-alvo

O estudo incluiu indivíduos diagnosticados com DC envolvendo o cólon, que necessitam de monitoramento da atividade da doença.

Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparadores

A intervenção analisada foi a CF em comparação com VHS e PCR, que são atualmente disponibilizados pelo SUS para o monitoramento da DC.

Horizonte temporal

Foi considerado como horizonte temporal o período de 1 ano após a realização do primeiro teste, o qual será realizado após o diagnóstico confirmatório de DC.

Taxa de desconto

Dado o curto horizonte temporal, avaliando um único evento diagnóstico, não foi aplicada uma taxa de desconto.

Desfechos de saúde

A análise contou com o desfecho de número de colonoscopias evitadas, pois trata-se de um exame mais invasivo e oneroso quando comparado a utilização de marcadores presentes nas fezes, como no caso da CF. Além disso, também foi considerado como desfecho o monitoramento adequado, que consiste no número de acertos do teste, isto é, o número de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos.

Estimativa de recursos e custos

Foram considerados custos médicos diretos utilizando os custos do Sistema Integrado de Administração e Serviços Gerais (SIASG) para o teste de CF - BR0442961 - e, para os demais, foram utilizados os custos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), tanto para procedimentos quanto para consultas médicas. Todos os custos incluídos no modelo são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Custos diretos incluídos no modelo

Itens de custo	% em uso	Quant.	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Sigtap	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	Sigtap	02.02.02.038-0
Colonoscopia	100%	1	R\$ 112,66	R\$ 112,66	Sigtap	02.09.01.002-9
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	Sigtap	02.02.02.015-0
PCR	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	Sigtap	02.02.03.020-2
CF*	100%	1	R\$ 77,98	R\$ 77,98	SIASG	BR0442961

*Valor da média ponderada encontrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) – Modalidade de compra: pregão

O teste de CF está descrito o SIASG como “REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 7, TIPO: CONJUNTO COMPLETO PARA AUTOMAÇÃO, TIPO DE ANÁLISE: QUANTITATIVO CALPROTECTINA FECAL, APRESENTAÇÃO: TESTE, MÉTODO: ELISA”. As compras disponíveis são via pregão, sendo as unidades de fornecimento descritas como “TESTE” ou “UNIDADE”. Para condução da análise econômica foram considerados os valores médios ponderados dos TESTES adquiridos entre 11/04/2022 e 06/07/2023.

As estratégias de monitoramento foram comparadas através da RCEI, definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias de monitoramento.

Modelo econômico

Um modelo analítico de decisão (modelo de Árvore de decisão) foi desenvolvido como objetivo de reproduzir um evento diagnóstico e subsequente monitoramento de pacientes com DII, como demonstrado na Figura 1.

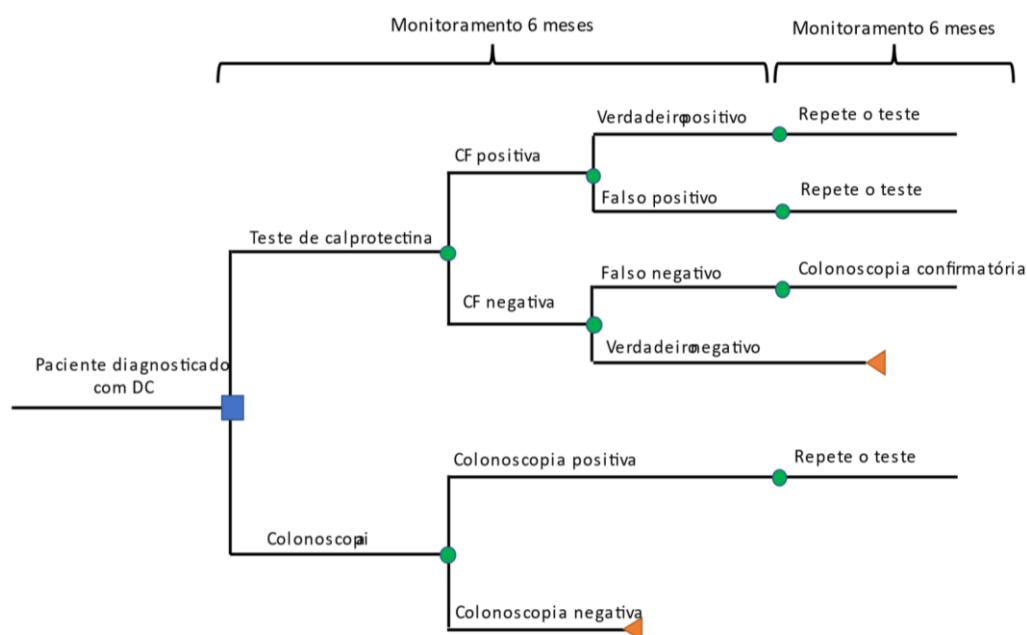


Figura 1. Modelo de árvore de decisão para o monitoramento da DC

Os pacientes iniciam no modelo com DC confirmada e podem realizar os seguintes testes para monitoramento da doença: CF, VHS ou PCR. Pacientes submetidos a estes testes podem ter como resultados: doença se encontra ativa (resultados verdadeiros positivo - VP e falsos positivo - FP) ou inativa (resultados verdadeiros negativo - VN e falsos negativo - FN).

O teste de monitoramento da doença é realizado a cada 6 meses e, em caso de doença inativa, os pacientes com resultado negativo encerram o modelo sem a realização da colonoscopia. Considera-se que pacientes com resultados falsos negativos irão, em algum momento, realizar o exame de colonoscopia para confirmar o resultado anterior.

Os dados de especificidade e sensibilidade do teste de CF foram obtidos do estudo de Akutko et al., 2022 (7), sendo a mesma avaliada em comparação a VHS e PCR.

Além dos dados de sensibilidade e especificidade, foi necessário considerar o percentual de pacientes que apresentam DC ativa, sendo 25,10% conforme o estudo de Cosnes et al, 2012 (8). Deste modo, foi possível calcular a probabilidade do teste negativo (a), probabilidade do teste positivo (b), probabilidade de falso negativo (c), probabilidade do falso positivo (d), probabilidade do verdadeiro negativo (e) e probabilidade do verdadeiro positivo (f) (Quadro 2).

Quadro 2. Dados de sensibilidade e especificidade

Teste de monitoramento	Sensibilidade	Especificidade	Referência	VP	VN	FP	FN
CF	0,89	0,94	Akutko et al., 2022 (7)	0,22	0,70	0,03	0,05
VHS	0,83	0,88	Akutko et al., 2022 (7)	0,21	0,66	0,04	0,09
PCR	0,76	0,94	Akutko et al., 2022 (7)	0,19	0,70	0,06	0,05

Nota: VP, verdadeiro positivo; VN, verdadeiro negativo; FP, falso positivo; FN, falso negativo

** Cabe destacar que foram adotadas as seguintes fórmulas para o cálculo do VP, FP, VN e FN:

VP = sensibilidade * prevalência, FN = (1-sensibilidade) * prevalência, VN = especificidade x (1-prevalência) e FP = (1 – especificidade) x (1-prevalência).

Pressupostos

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. Na presente análise assume-se que:

- Os pacientes não serão submetidos a colonoscopias desnecessárias.
- Não foram considerados os riscos de lesão do cólon nos pacientes submetidos a colonoscopia.

Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade probabilística

Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite. Os resultados obtidos foram documentados com o objetivo de avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

Por representar um elemento importante na avaliação de um modelo econômico, foi conduzido a análise de sensibilidade probabilística, usada como forma de se representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Para isto, diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, sendo cada qual com suas características próprias, de forma a representar a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e benefício.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo.

Todos os parâmetros da análise foram variados de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

Análise de sensibilidade determinística (Tornado)

Além disso, a análise de sensibilidade determinística univariada é apresentada em diagrama de tornado. A magnitude de variação dos parâmetros para as extrapolações e utilidade foram definidas a partir do seu intervalo de confiança e erro padrão, respectivamente, já para o restante dos parâmetros do modelo foi definido como 25% segundo preconiza a diretriz do ministério da saúde e 10% para os parâmetros de sensibilidade e especificidade.

5. RESULTADOS

CF vs VHS

Utilizando os parâmetros discutidos e o horizonte temporal de um ano, o valor RCEI por número de colonoscopia evitadas e monitoramento adequado demonstram que CF é custo-efetivo comparado ao VHS (Tabela 2). Cabe destacar que o RCEI obtido para colonoscopia evitada e monitoramento adequado ficou dentro do limiar de custo efetividade estabelecido pela CONITEC (3).

Tabela 2. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade

Teste de monitoramento	Custo	Colonoscopia evitada	RCEI	Monitoramento adequado	RCEI
CF vs VHS					
CF	R\$ 679,31	0,95506	R\$ 10.046,73	0,92745	R\$ 7.525,00
VHS	R\$ 227,81	0,91012		0,86745	
Incremental	R\$ 451,50	0,04494		0,06000	

CF vs PCR

Ao comparar CF com PCR, nota-se que as especificidades foram consideradas similares no estudo de Akutko et al, 2022 (7). Assim, o número de colonoscopia evitada entre estas tecnologias seriam similares. Considerado o desfecho de monitoramento adequado, CF foi custo-efetivo ao comparar com PCR (Tabela 3). Cabe destacar que o RCEI obtido para

monitoramento adequado ficou dentro do limiar de custo efetividade estabelecido pela CONITEC (3).

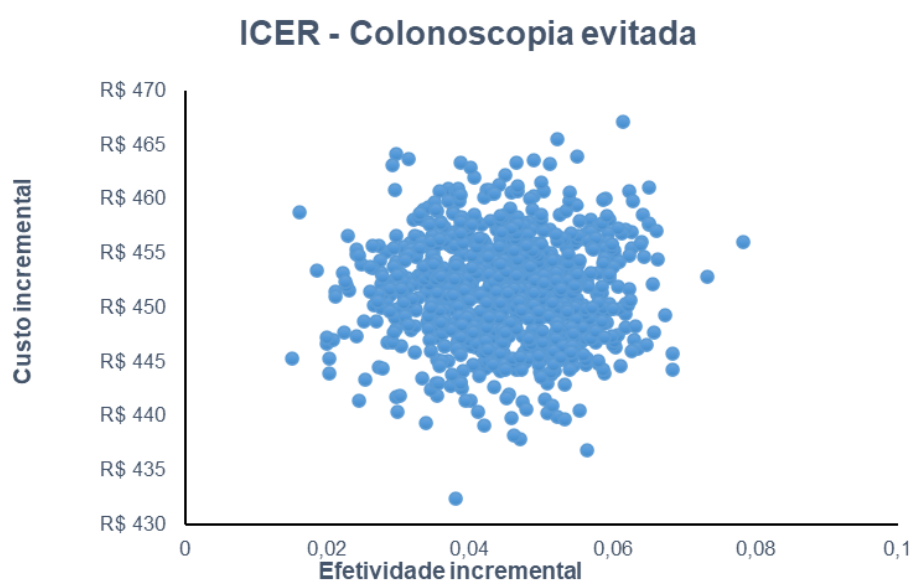
Tabela 3. Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade

Teste de monitoramento	Custo	Colonoscopia evitada	Diferença de custos	Monitoramento adequado	RCEI
CF vs PCR					
CF	R\$ 679,31	0,95506	R\$ 450,90	0,92745	R\$ 13.818,57
PCR	R\$ 228,41	0,95506		0,89482	
Incremental	R\$ 450,90	0,00		0,03263	

Análise de sensibilidade probabilística e determinística

CF vs VHS

A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que a maioria das iterações estão concentradas no quadrante superior direito, ou seja, a CF apresenta maior benefício clínico e maior custo total com relação a colonoscopia evitada e monitoramento adequado, ao comparar com VHS (Figura 2).



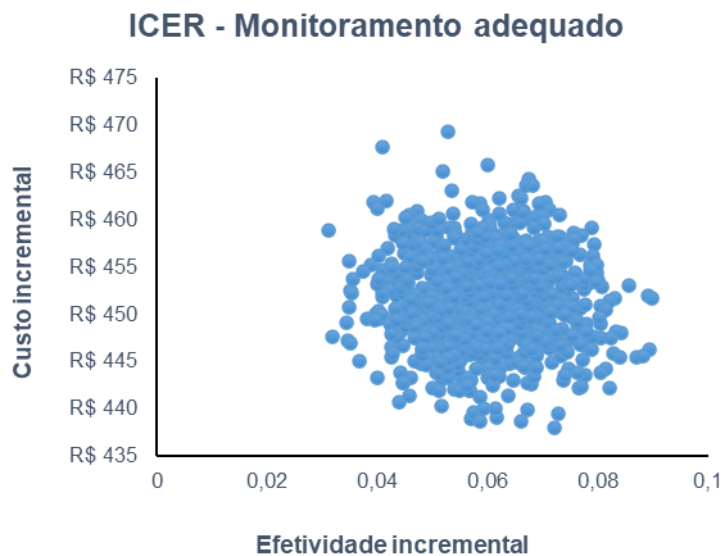


Figura 2. Análise probabilística considerando colonoscopia evitada (acima) e monitoramento adequado (abaixo) ao comparar CF com VHS

Ainda, a sensibilidade do modelo foi avaliada por meio da análise univariada determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado. Na Figura 3 é apresentado os diagramas de tornado e os parâmetros mais relevantes para a alteração do RCEI.

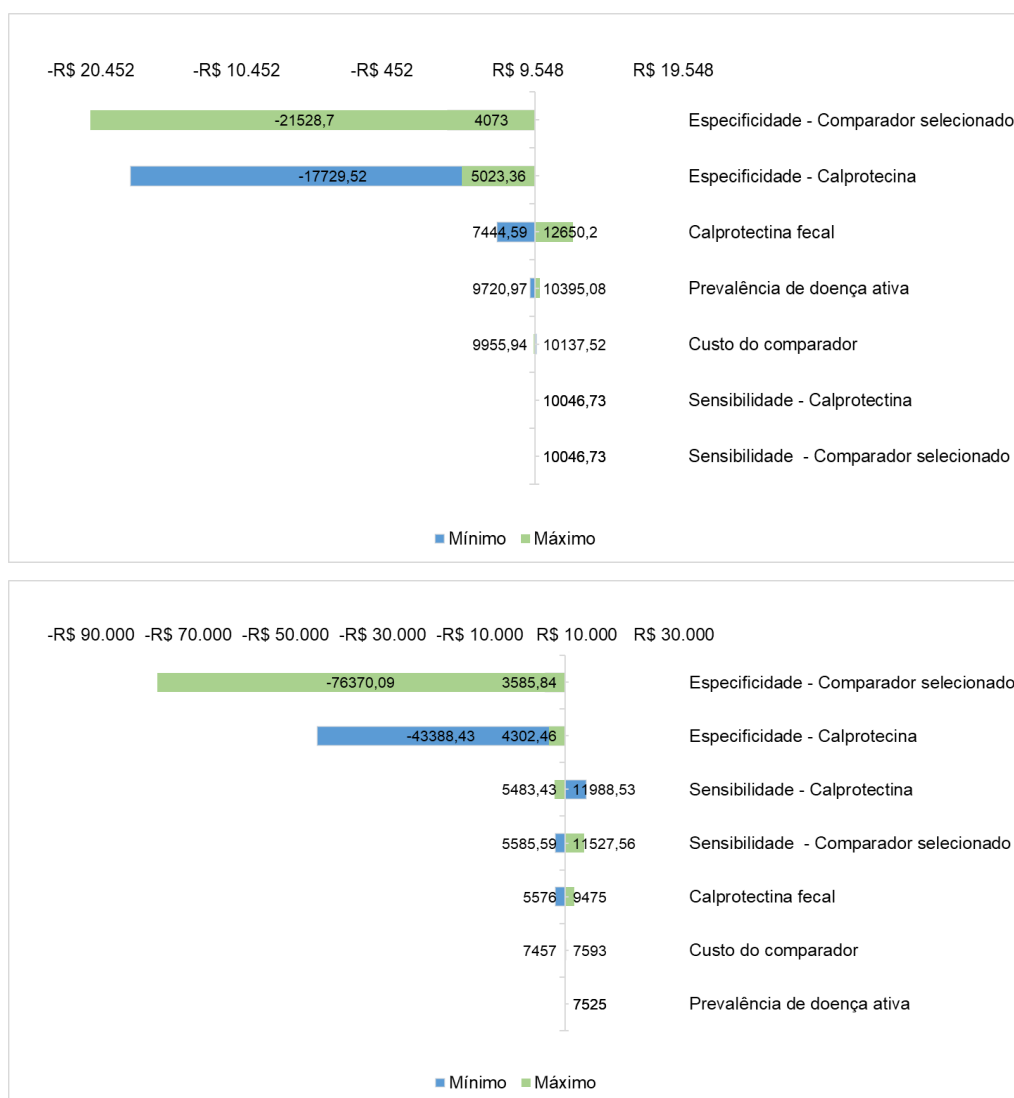


Figura 3. Análise determinística (tornado) considerando colonoscopia evitada (acima) e monitoramento adequado (abaixo) ao comparar CF com VHS

CF vs PCR

A análise probabilística comparando CF com PCR, demonstram valores similares aos resultados iniciais. Para o desfecho colonoscopia evitada, pelo fato da CF e da PCR apresentarem os mesmos valores de especificidade, observa-se que metade das simulações demonstram que a CF foi melhor, enquanto a outra metade demonstra que o PCR foi melhor. Para este desfecho a CF mostrou-se mais cara.

Já para o desfecho de monitoramento adequado, a maioria das iterações estão concentradas no quadrante superior direito, ou seja, a CF apresenta maior benefício clínico e maior custo total do que a PCR (Figura 4).

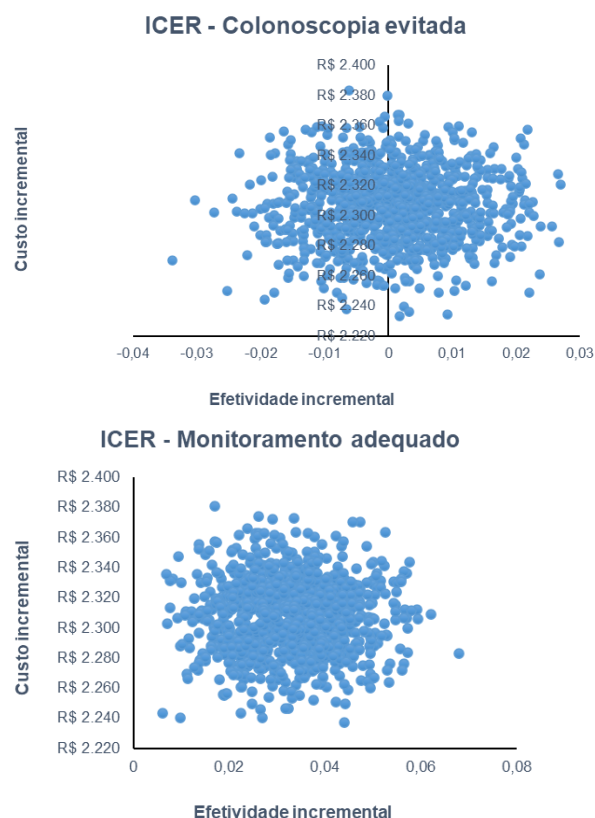


Figura 4. Análise probabilística considerando colonoscopia evitada (acima) e monitoramento adequado (abaixo) ao comparar CF com PCR

Ainda, a sensibilidade do modelo foi avaliada por meio da análise univariada determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado. Na Figura 3 é apresentado os diagramas de tornado e os parâmetros mais relevantes para a alteração do RCEI.



Figura 5. Análise determinística (tornado) considerando colonoscopia evitada (acima) e monitoramento adequado (abaixo) ao comparar CF com PCR

6. LIMITAÇÕES

É inerente a qualquer modelo econômico a presença de determinadas limitações. Algumas destas são apontadas a seguir e são referentes ao modelo desenvolvido neste documento:

- Os valores de eficácia foram obtidos de um dos estudos primários contemplados na revisão sistemática de Krzystek-Korpacka et al., 2020 (9);
- A literatura carece de dados comparativos considerando a técnica analítica empregada no SUS, o que poderia influenciar diretamente na sensibilidade e especificidade consideradas nas análises econômicas.

7. REFERÊNCIAS

1. Bromke MA, Neubauer K, Kempinski R, Krzystek-korpacz M. Faecal calprotectin in assessment of mucosal healing in adults with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *J Clin Med*. 2021 May;10(10):10.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeTecnico=calprotectina>
3. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Colonoscopia Preparo Domiciliar.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1ª edição. Brasília - DF; 2021. 124 p.
5. Brasil. 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. 118 p.
6. Vianna C, Caetano R, Ugá M. Diretrizes Metodológicas Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde [Internet]. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde. Brasília, DF; 2009. 152 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Diretrizes+Metodológicas+Estudos+de+Avaliação+Econômica+de+Tecnologias+em+Saúde#2>
7. Akutko K, Iwańczak B. Evaluation of Fecal Calprotectin, Serum C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Seromucoid and Procalcitonin in the Diagnostics and Monitoring of Crohn's Disease in Children. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. 2022.
8. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* [Internet]. 2012 Aug 1;61(8):1140 LP – 1145. Available from: <http://gut.bmj.com/content/61/8/1140.abstract>
9. Krzystek-Korpacz M, Kempinski R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical biomarkers of mucosal healing for inflammatory bowel disease in adults. Vol. 10, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise Impacto Orçamentário

CALPROTECTINA FECAL NO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN ENVOLVENDO O CÓLON

Abril de 2023

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da calprotectina fecal (CF) como biomarcador alternativo para o monitoramento de pacientes do SUS com doença de Crohn (DC) envolvendo o cólon, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). O presente estudo foi elaborado pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da CF para o monitoramento da DC envolvendo o cólon, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação da incorporação do teste de calprotectina fecal (CF), comparado com o teste de Proteína C Reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), para o monitoramento de pacientes com DC envolvendo o cólon, no Sistema Único de Saúde (SUS).

4. MÉTODOS

Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

População

O estudo incluiu indivíduos diagnosticados com DC envolvendo o cólon, que necessitam de monitoramento da atividade da doença. A estimativa do número de pacientes elegíveis ao teste de monitoramento da CF parte da demanda aferida do DATASUS. Assim, foi levantado que o número de pacientes usuários de medicamentos para DC do ano de 2016 a 2021, variou de 32.057 a 38.906. A partir disso, foi feita a projeção da população de 2023 a 2027, pelo crescimento da população brasileira segundo o IBGE e, em seguida, considerando que o objetivo do teste de CF é monitorar a atividade da DC, foi necessário considerar o percentual de pacientes que apresentam DC ativa, sendo 25,1% segundo o estudo de Cosnes et al, 2012 (2). O número de pacientes elegíveis é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. População do estudo

	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)
População brasileira	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
% de crescimento	1,007 %	1,006 %	1,006 %	1,006 %	1,006 %
População com DC em tratamento	42.052	43.720	45.453	47.255	49.129
População elegível (População com DC ativa)	10.555	10.974	11.409	11.861	12.331

Horizonte temporal

O horizonte temporal do caso base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1).

Custos do modelo

Nessa análise de impacto orçamentário os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-efetividade.

População

No cenário atual, o número de pacientes utilizando VHS ou PCR como teste de monitoramento foi estabelecido conforme um levantamento no DATASUS do número de 2016 a 2021 (Tabela 2). Esse número assume que os pacientes já foram diagnosticados com DC, estão utilizando algum tratamento farmacológico e necessitam monitorar a atividade da doença.

Tabela 2. Quantidade de alguns procedimentos aprovados para doença de Crohn no SUS de 2016 a 2021, Brasil.

PROCEDIMENTO	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Colonoscopia (coloscopia)	1.352	1.140	1.050	950	642	972
Determinação quantitativa de proteína c reativa	2	0	10	12	10	28
Dosagem de proteína c reativa	4	2	12	2	2	14
Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)	0	0	8	12	0	14

Fonte: SABEIS, 2022

O *market share* foi estimado com base no levantamento obtido do SABEIS, que considerou o número de testes de monitoramento da atividade da DC realizados entre 2016 a 2021 (Tabela 2). A partir dos dados estimados foi possível definir o cenário atual, e para o cenário proposto consideramos uma incorporação de 5% ao ano, chegando a 25% no quinto ano (Tabela 3).

Tabela 3. Market share

Testes de monitoramento	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)
Cenário atual					
PCR	74%	74%	74%	74%	74%
VHS	26%	26%	26%	26%	26%
CF	---	---	---	---	---
Cenário proposto A (Conservador)					
PCR	71%	67%	63%	59%	56%
VHS	24%	23%	22%	21%	19%
CF	5%	10%	15%	20%	25%

Suposições

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. Na presente análise de impacto orçamentário assume-se que:

I) Foram utilizados dados epidemiológicos; assume-se que esses dados permaneçam constantes ao longo dos 5 anos, sendo que a população elegível é ajustada pelo crescimento da população brasileira com base nas tabelas de expectativa populacional para próximos anos (IBGE).

5. RESULTADOS

Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados na Tabela 4. Observa-se que com a incorporação de CF para pacientes com DC, há um incremento entre R\$ 39.675 a R\$ 231.755 no cenário proposto (totalizando R\$ 660.907 mil nos cinco anos).

Tabela 4. Resultados específicos do impacto orçamentário

Tratamento	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)	Total (5 anos)
Cenário atual						
PCR	R\$ 22.177,00	R\$ 23.056,30	R\$ 23.970,47	R\$ 24.920,89	R\$ 25.908,99	R\$ 120.033,65
VHS	R\$ 7.422,19	R\$ 7.716,47	R\$ 8.022,42	R\$ 8.340,51	R\$ 8.671,21	R\$ 40.172,80
CF	---	---	---	---	---	
TOTAL	R\$ 29.599	R\$ 30.773	R\$ 31.993	R\$ 33.261	R\$ 34.580	R\$ 160.206
Cenário proposto						
PCR	R\$ 21.068,15	R\$ 20.750,67	R\$ 20.374,90	R\$ 19.936,71	R\$ 19.431,74	R\$ 101.562,18
VHS	R\$ 7.051,08	R\$ 6.944,82	R\$ 6.819,06	R\$ 6.672,41	R\$ 6.503,40	R\$ 33.990,77
CF	R\$ 41.154,51	R\$ 85.572,52	R\$ 133.448,14	R\$ 184.985,71	R\$ 240.400,37	R\$ 685.561,25
TOTAL	R\$ 69.274	R\$ 113.268	R\$ 160.642	R\$ 211.595	R\$ 266.336	R\$ 821.114
Impacto orçamentário						
	R\$ 39.675	R\$ 82.495	R\$ 128.649	R\$ 178.333	R\$ 231.755	R\$ 660.907

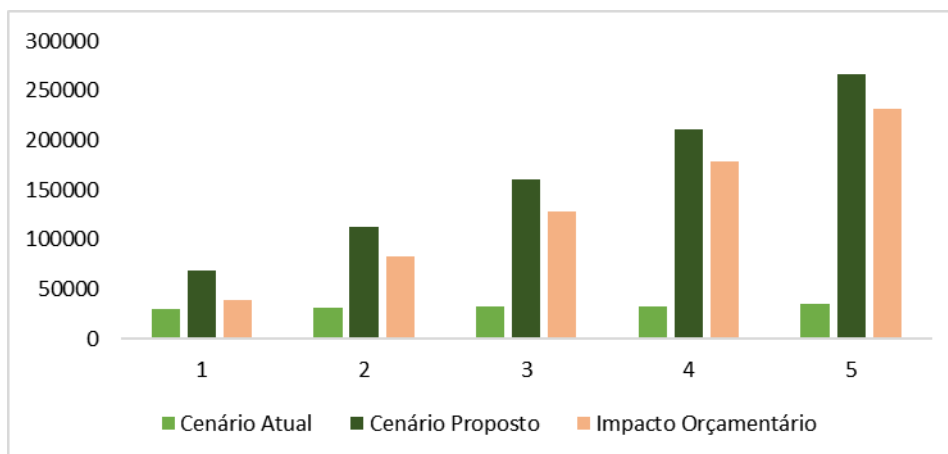


Figura 4. Análise de impacto orçamentário comparando o cenário atual com o cenário proposto com a incorporação de CF

Análise de sensibilidade

Os resultados da análise probabilística são apresentados na Tabela 5. Nota-se que os valores desta análise de sensibilidade reforçam os resultados obtidos na análise de impacto orçamentário, ou seja, o cenário proposto gera menor custo que o cenário atual.

Tabela 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)	Total
Cenário atual	R\$ 29.607,57	R\$ 30.589,07	R\$ 31.898,90	R\$ 33.570,95	R\$ 35.649,71	R\$ 161.316,19
Cenário proposto	R\$ 69.297,78	R\$ 112.601,10	R\$ 160.185,02	R\$ 213.585,59	R\$ 274.602,49	R\$ 830.271,98
Impacto orçamentário	R\$ 39.690,21	R\$ 82.012,04	R\$ 128.286,11	R\$ 180.014,64	R\$ 238.952,78	R\$ 668.955,79
IC 95% menor	R\$ 31.705,69	R\$ 59.227,60	R\$ 72.864,35	R\$ 70.462,66	R\$ 48.892,95	R\$ 283.153,26
IC 95% maior	R\$ 47.674,73	R\$ 104.796,47	R\$ 183.707,88	R\$ 289.566,62	R\$ 429.012,62	R\$ 1.054.758,32

Todos os valores são em reais (R\$). IC, intervalo de confiança

6. LIMITAÇÕES

As limitações apontadas na análise de custo-efetividade também estiveram presentes na análise de impacto orçamentário.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. [Internet]. Ministério da Saúde. 2012. 74 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
2. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. Gut [Internet]. 2012 Aug 1;61(8):1140 LP – 1145. Available from: <http://gut.bmj.com/content/61/8/1140.abstract>



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136