



Brasília, DF | Fevereiro de 2025

## Relatório de Recomendação

---

PROCEDIMENTO

Nº 987

**Teste da elastase-1 fecal  
para diagnóstico de Insuficiência Pancreática  
Exócrina**

2025 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 e 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Layssa Andrade Oliveira

Ana Carolina Melchior

Helena Hiemish Lobo Borba

Inajara Rotta

Mariana Millan Fachin

### **Tutoria**

HOSPITAL MOINHO DOS VENTOS - HMV

Cinara Stein

Bruna Marmett

Gilson Dorneles

Roseana Boek Carvalho

Suena Medeiros Parahiba

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Daniele de Almeida Cardoso - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Perspectiva do paciente**

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

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública**

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

Clarice Moreira Portugal

Andrija Oliveira Almeida

Andrea Brígida de Souza

### **Revisão**

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Henrique Rodrigues de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Yara Andrade Marques- 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 (Conitec) no Sistema Único de Saúde (SUS).

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, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação do Complexo Econômico-Industrial da 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 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 (DOU).

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao DGITS subsidiar a 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 MS 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 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 figuras**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Sensibilidade da EF-1 considerando dosagem de gordura fecal de 72h como padrão de referência.....        | 17 |
| Figura 2. Especificidade da EF-1 considerando dosagem de gordura fecal de 72h como padrão de referência.....       | 17 |
| Figura 3. Curva SROC para meta-análise global (EF-1). .....  | 18 |
| Figura 4. Sensibilidade da gordura fecal com Sudan III considerando a elastase-1 fecal o padrão de referência..... | 18 |
| Figura 5. Especificidade da gordura fecal com Sudan III considerando a EF-1 o padrão de referência.....            | 19 |
| Figura 6. Curva SROC para meta-análise global (gordura fecal – coloração com Sudan III).....                       | 19 |
| Figura 7. Frequência de outras tecnologias citadas pelos participantes.....  | 36 |

## **Lista de quadros**

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Quadro 1. Compêndio Econômico.....  | <b>Erro! Indicador não definido.</b> |
| Quadro 2. Ficha técnica da tecnologia em avaliação. ....  | 14                                   |
| Quadro 3. Preço do teste de elastase-1 fecal.....   | 15                                   |
| Quadro 4. Preço e código dos comparadores. ....   | 15                                   |
| Quadro 5. Pergunta PIROS (população, teste índice, teste de referência, “ <i>outcomes</i> ” [desfechos], desenhos de estudos). .....  | 16                                   |
| Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-utilidade.....  | 21                                   |
| Quadro 7. Custos unitário e anual utilizados no modelo .....  | 22                                   |
| Quadro 8. População elegível para cálculo do impacto orçamentário. ....   | 24                                   |
| Quadro 9. Cenário atual e alternativos utilizados no Impacto Orçamentário. ....   | 25                                   |
| Quadro 10. Dados regulatórios para os testes de elastase para o diagnóstico da IPE.....   | 29                                   |
| Quadro 11. Argumentos favoráveis à incorporação do teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina.....  | 34                                   |
| Quadro 12. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada.....  | 35                                   |
| Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos relacionados a outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o diagnóstico ou tratamento da insuficiência pancreática exócrina. .... | 36                                   |
| Quadro 14.Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos negativos relacionados a outras tecnologias citadas pelos respondentes para o diagnóstico ou tratamento da insuficiência pancreática exócrina.....       | 37                                   |

## **Lista de tabelas**

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade para a comparação de EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72h.....   | 22 |
| Tabela 2. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade para a comparação de EF-1 e pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III .....                                     | 23 |
| Tabela 3. Resultados do impacto orçamentário incremental. ....  | 25 |
| Tabela 4. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 88/2024 - Teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, novembro e dezembro de 2024, Brasil (n=13)..... | 33 |

# Sumário

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.   | APRESENTAÇÃO .....  | 8  |
| 2.   | CONFLITOS DE INTERESSE.....   | 8  |
| 3.   | RESUMO EXECUTIVO .....  | 9  |
| 4.   | INTRODUÇÃO .....  | 12 |
| 5.   | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....  | 13 |
| 5.1  | Características gerais .....  | 13 |
| 5.2  | Preço da tecnologia .....   | 14 |
| 6.   | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....   | 16 |
| 6.1  | Efeitos desejáveis da tecnologia .....                                  | 16 |
| 6.2  | Efeitos indesejáveis da tecnologia .....                                | 20 |
| 6.3  | Qualidade geral das evidências (GRADE).....                             | 20 |
| 6.4  | Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....                    | 20 |
| 7.   | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....   | 21 |
| 7.1  | Avaliação econômica de custo-utilidade .....                            | 21 |
| 7.2  | Impacto orçamentário .....  | 24 |
| 8.   | ACEITABILIDADE.....   | 27 |
| 9.   | IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....  | 27 |
| 10.  | RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....                   | 27 |
| 11.  | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....                            | 28 |
| 12.  | PERSPECTIVA DO PACIENTE.....  | 29 |
| 13.  | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....  | 30 |
| 14.  | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....                                 | 31 |
| 15.  | CONSULTA PÚBLICA .....  | 32 |
| 15.1 | Características da consulta pública e dos participantes .....           | 32 |
| 15.2 | Considerações sobre a recomendação preliminar .....                     | 33 |
| 15.3 | Considerações para o tópico de experiência com a tecnologia .....       | 34 |
| 15.4 | Considerações para o tópico de experiência com outras tecnologias ..... | 35 |
| 15.5 | Considerações para o tópico de evidências científicas.....              | 37 |
| 15.6 | Considerações para o tópico de estudos econômicos.....                  | 38 |
| 16.  | RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....                                     | 38 |
| 17.  | DECISÃO FINAL.....  | 38 |
|      | REFERÊNCIAS .....   | 40 |
|      | MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....                     | 44 |
|      | MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....                       | 71 |
|      | MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....                     | 92 |

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este Relatório de Recomendação refere-se à avaliação da proposta de incorporação do teste de elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em comparação aos testes disponíveis (dosagem da gordura fecal de 72h e pesquisa qualitativa de gordura fecal com a coloração de Sudan III) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Os estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Insuficiência Pancreática Exócrina.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teste da elastase-1 fecal (EF-1).

**Indicação:** Pacientes com suspeita de Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS.

**Introdução:** A incapacidade do pâncreas em sintetizar e/ou secretar enzimas digestivas em quantidade suficiente para realizar a digestão e absorção de alimentos nos intestinos caracteriza a IPE. Essa pode ser diagnosticada por meio de diferentes testes e estratégias diagnósticas, sendo um exemplo de teste indireto a avaliação da enzima EF-1. Esse teste detecta e quantifica essa enzima, que é uma protease que não sofre degradação no trato gastrointestinal, refletindo, dessa maneira, a função secretora pancreática.

**Pergunta:** “Qual a acurácia diagnóstica da elastase-1 fecal para o diagnóstico de indivíduos com IPE com ou sem esteatorreia, comparado a dosagem de gordura fecal ou pesquisa qualitativa de gordura fecal?”

**Evidências clínicas:** Para seleção das evidências clínicas foi conduzida uma revisão sistemática da literatura buscando revisões sistemáticas e estudos comparativos de acurácia diagnóstica entre as tecnologias de interesse. Os desfechos de interesse foram acurácia diagnóstica (expressa como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo [VPP] e valor preditivo negativo [VPN]). As buscas eletrônicas foram realizadas em 05 de agosto de 2023, e atualizadas em 26 de setembro de 2024, nas bases de dados PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane Library, sem restrição de data e idioma. Para síntese e análise dos dados primários, meta-análises foram realizadas sempre que os dados necessários estivessem disponíveis. O risco de viés dos estudos de acurácia diagnóstica foi avaliado pela ferramenta QUADAS-2 e a qualidade metodológica das revisões sistemáticas, pelo AMSTAR-2. A certeza da evidência foi graduada pelo sistema GRADE para acurácia diagnóstica. Foram recuperados seis estudos, sendo uma revisão sistemática com meta-análise e cinco estudos observacionais de acurácia diagnóstica. Por meio das meta-análises elaboradas nesse relatório, as medidas sumárias para sensibilidade e especificidade relativas para a comparação entre EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas foram de 69,0% e 57,0%, respectivamente. Para os desfechos secundários, os estudos primários demonstraram VPP variando entre 51,7% e 83,60% e VPN variando de 25,0% a 96,0%. Para a comparação de EF-1 e pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III a sensibilidade sumária foi de 5,0%, enquanto a especificidade foi 87,0%, com VPP variando de 0,0% a 9,0% e VPN variando de 65,0% a 91%. Além disso, todos os estudos apresentam algum domínio com risco de viés incerto. A certeza da evidência pelo GRADE foi considerada moderada e baixa para sensibilidade e especificidade, respectivamente, para a comparação de EF-1 e dosagem de gordura de 72h devido ao alto risco de viés dos estudos e à heterogeneidade observada na meta-análise. Ademais, a certeza da evidência foi graduada com baixa para ambos os desfechos para a comparação de pesquisa qualitativa gordura fecal com coloração de Sudan III e EF-1, sendo adicionada às justificativas anteriores, a imprecisão ao desfecho de sensibilidade.

**Avaliação econômica:** a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, demonstrou menor benefício clínico a um maior custo total quando comparado à dosagem de gordura fecal de 72 horas, apresentando uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) dominada em comparação à dosagem de gordura fecal de 72 horas (-R\$ 21.763/QALY ganho; ou -R\$ 60.220/QALY ganho se aplicado o fator de correção de 2,8). Por outro lado, a análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE comparado à pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III apresenta maior benefício clínico a um menor custo total, apresentando RCEI dominante de -R\$ 90.186 por QALY ganho (ou -R\$ 253.319/QALY ganho, com fator de correção).

**Análise de impacto orçamentário:** uma possível incorporação da EF-1 para pacientes com suspeita de IPE, para o cenário alternativo 1 (taxa de difusão de 10% a ano, variando de 10% a 50%), gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.938.191, enquanto para o cenário alternativo 2 (taxa de difusão de 10% ao ano variando de 50% a 90%) observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 41.296.364 em cinco anos da análise. Além disso o incremento de custo em cinco apresenta pouco variação ao aplicar o fator de correção, demonstrando valores de R\$ 17.559.136 e R\$ 40.462.489, para os cenários alternativos 1 e 2, respectivamente. As análises sensibilidade determinísticas demonstraram que o parâmetro com maior influência no custo acumulado em cinco anos foi o custo do teste da EF-1, no entanto, permanece demonstrando incremento de custo ao sistema.

**Recomendações internacionais:** não foi identificado nenhum resultado para avaliação ou recomendação da EF-1 para pacientes com IPE nas principais agências internacionais de ATS: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) - Inglaterra, Canada's Drug Agency – *L'agence des Médicaments du Canada* (CDA-AMC, anteriormente *Canada's Druh and Health Technology Agency* – CADTH) - Canadá, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) - Austrália e *Scottish Medicines Consortium* (SMC) - Escócia.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** No Monitoramento do Horizonte Tecnológico, a partir dos 14 estudos elegíveis para a busca, duas tecnologias foram consideradas, a saber: Buhlmann Fecal Pancreatic Elastase (fPELA) turbo, da empresa Buhlmann Laboratories AG, com registro/notificação n.º 80102512622, e o modelo Pancreo-Lip, da empresa INFAI GmbH, sem informações de licença sanitária no âmbito da ANVISA e FDA.

**Perspectiva do Paciente:** A Chamada Pública nº 44/2024 esteve aberta de 07/06/2024 a 17/06/2024 e 78 pessoas se inscreveram. No relato, o participante mencionou que foi diagnosticado com pancreatite em 2020 e que para que pudesse retirar o medicamento para o tratamento pela farmácia de alto custo do estado de São Paulo, foi solicitada a realização do exame de elastase-1 fecal para comprovação da insuficiência pancreática exócrina. Relatou que o preparo para o exame foi muito parecido com o exame de fezes convencional, colheu a amostra e levou no laboratório. Indicou que realizou o exame pelo plano de saúde.

**Considerações finais:** a dosagem de gordura fecal de 72 horas é considerada, em muitos estudos, o padrão ouro para diagnóstico de IPE e, portanto, foi identificado como padrão de referência e comparada à EF-1 que demonstrou uma pobre acurácia (AUC 0,7061). Por outro lado, para a comparação com pesquisa qualitativa de gordura fecal utilizando coloração de Sudan III, o único estudo identificado utilizou a EF-1 como o padrão de referência da análise, com uma péssima acurácia da dosagem de gordura fecal (AUC 0,1247). A análise de custo-utilidade reflete a menor efetividade da EF-1 quando comparada à dosagem de gordura fecal de 72 horas, apresentando um cenário dominado para EF-1, enquanto, devido ao alto número de falsos positivos para pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III, para esta comparação, EF-1 demonstra um cenário dominante (maior efetividade a um menor custo). A análise de impacto orçamentário apresenta valores acumulados em cinco anos da análise variando de 18 a 41,3 milhões de reais. Além disso, não foram identificadas outras análises, no campo acadêmico ou no cenário de incorporação, para validação dos inputs utilizados.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 134ª Reunião da Conitec, realizada no dia 04 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação do uso da elastase-1 fecal para diagnóstico de IPE. Para esta recomendação foi considerado que o teste é mais específico que os comparadores para identificação da insuficiência pancreática e pode direcionar melhor a conduta terapêutica

**Consulta Pública:** Na Consulta Pública nº 88/2024, todos os 13 participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada. As justificativas para tal posicionamento destacaram a efetividade/acurácia da tecnologia, a possibilidade de detecção precoce da IPE, a importância de dar acesso a essa tecnologia e, consequentemente, ao tratamento para IPE, bem como a comodidade de uso. Quanto à experiência com outras tecnologias, mencionaram-se como efeitos positivos a efetividade da pancreatina e a acurácia das dosagens de gordura fecal atualmente disponíveis no SUS. A dificuldade de acesso, a impossibilidade de detecção precoce da IPE, a baixa especificidade/sensibilidade e a dificuldade de realização desses exames figuraram como aspectos negativos. Com relação às técnicas, duas contribuições no bloco de evidências clínicas e uma contribuição no bloco de estudos econômicos foram enviadas, no entanto, após análise, verificou-se tratar de contribuições de experiência e opinião.

**Recomendação final:** Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 137ª Reunião Ordinária, no dia 20 de fevereiro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar favoravelmente à ampliação do uso da elastase-1 fecal para diagnóstico de IPE. A decisão mantém o posicionamento previamente estabelecido, reconhecendo que se trata de um teste útil para a diagnóstico da IPE, além disso considerou-se que o teste oferece maior comodidade ao paciente na sua realização, especialmente quando comparado ao teste de gordura fecal de 72 horas. Por fim, não houve novas contribuições que pudessem alterar os dados iniciais. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 984/2025.

**Decisão final:** de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, publicada no Diário Oficial da União, número 90, Seção 1, página 102, em 15 de maio de 2025.

**Quadro 1.** Compêndio Econômico.

|   |  |
|---|--|
| <b>Preço da Tecnologia</b>                    | R\$ 123,27 (Pregão eletrônico Nº 00045/2020)<br>R\$ 237,00 (dispensa de processo licitatório para contratação emergencial)   |
| <b>Preço final proposto para incorporação</b> | R\$ 123,27   |
| <b>Desconto sobre preço</b>                   | Não se aplica  |
| <b>Custo de tratamento por paciente</b>       | R\$ 123,27   |
| <b>RCEI final</b>                             | Análise sem fator de correção (comparador dosagem de gordura fecal de 72h) = - R\$ 21.763<br>Análise sem fator de correção (comparador pesquisa de gordura fecal com Sudam III) = - R\$ 90.186 |
| <b>População estimada</b>                     | 2025: 73.777; 2026: 76.703; 2027: 79.495; 2028: 82.151; 2029: 84.668   |
| <b>Impacto orçamentário estimado</b>          | Análise sem fator de correção (market share 10% a 50%) = R\$ 6.259.524 (acumulado em 5 anos)<br>Análise sem fator de correção (market share 50% a 90%) = R\$ 11.271.710 acumulado em 5 anos    |

**Fonte:** elaboração própria.

## 4. INTRODUÇÃO

O pâncreas, órgão envolvido na digestão, atua no organismo por meio de duas funções, endócrina (realizada pelas ilhotas de Langerhans, as quais estão difusamente distribuídas no tecido pancreático) e exócrina (desempenhada pelas enzimas digestivas, produzidas pela maior parte do tecido), as quais se complementam contribuindo para digestão, absorção e metabolismo dos alimentos (1). A incapacidade do pâncreas em sintetizar e/ou secretar enzimas digestivas, especialmente a lipase pancreática, em quantidade suficiente para realizar a digestão e absorção de alimentos nos intestinos caracteriza a Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) (2,3).

No Brasil, a prevalência de IPE não está completamente caracterizada. A doença pancreática mais comumente relacionada à IPE é a pancreatite crônica (PC), de modo que se estima uma prevalência da condição em 30% a 90% dos pacientes que apresentam PC, que por sua vez possui prevalência entre indivíduos adultos de aproximadamente 35 a 50 por 100.000, com uma taxa de incidência de 5 por 100.000 pacientes no ano (2,4).

Alguns fatores que contribuem para o desenvolvimento da IPE em pacientes com PC incluem ingestão alcoólica, obstrução ductal, calcificações extensas e longa duração da doença, esta última refletindo a destruição progressiva do parênquima pancreático em virtude de alterações fibróticas e inflamatórias. Ainda, neoplasias pancreáticas, ressecção cirúrgica do pâncreas e fibrose cística são outras condições associadas ao desenvolvimento de IPE (2,5).

Embora assintomática em alguns pacientes, as manifestações clínicas da IPE, que podem se apresentar de forma leve a moderada/grave, incluem esteatorreia, perda de peso, dor abdominal, diarreia e alterações bioquímicas relacionadas à má absorção e má digestão de lipídeos e micronutrientes lipossolúveis. Como consequência da má absorção de nutrientes, o indivíduo pode apresentar redução na densidade mineral óssea, que afetam a qualidade de vida do paciente acometido e podem aumentar o risco de morte pela doença (2,6).

A IPE pode ser diagnosticada por meio de diferentes testes e estratégias diagnósticas, incluindo abordagens diretas e indiretas. Um exemplo de teste indireto é a avaliação da enzima elastase-1 fecal (EF-1), uma protease que não sofre degradação no trato gastrointestinal, refletindo a função secretora pancreática (produzir e liberar enzimas digestivas e hormônios). Os testes diretos consistem no uso de secretagogos hormonais para estimular o pâncreas e coleta do líquido duodenal para medir diretamente o conteúdo secretório (enzimas e bicarbonato). Os testes diretos são mais sensíveis para o diagnóstico da IPE, porém, são mais caros e difíceis de serem executados em comparação com os testes indiretos (1,2).

O pâncreas produz elastase pancreática 1, que é uma enzima altamente estável durante o trânsito intestinal e que pode ser medida em uma amostra fecal por um ensaio imunoenzimático. Como a elastase pancreática é altamente estável durante o trânsito intestinal, a concentração fecal correlaciona-se bem com a secreção pancreática exócrina. O teste de diagnóstico usando elastase fecal possui algumas vantagens em relação a outros testes porque não requer coleta programada de fezes ou dieta especial, tem um alto valor preditivo negativo e tem alta sensibilidade em IPE moderada a

grave quando as fezes formadas são analisadas. O intervalo de referência inferior de 200 µg/g de fezes pode ser aplicado a crianças e adultos para o diagnóstico de IPE, sendo que valores inferiores a 100 µg/g de fezes são considerados como diagnóstico de IPE, em alguns casos, enquanto valores de elastase fecal entre 100 e 200 µg/g indeterminados e difíceis de interpretar (7).

Atualmente no Brasil são disponibilizadas pelo SUS as seguintes tecnologias diagnósticas para detecção de IPE: dosagem da excreção fecal de gorduras em 72 h e pesquisa qualitativa de gordura fecal (com a coloração de Sudan III). Com relação ao tratamento, são disponibilizadas pelo SUS as seguintes formulações de pancreatina: cápsulas de 10.000 e 25.000 unidades internacionais (UI) de enzimas como lipase, amilase e protease (8).

Além disso, o teste de EF-1 está incorporado no SUS para indivíduos com fibrose cística e suspeita de IPE, sendo assim essa população não foi incluída nesse relatório uma vez que a IPE nesses pacientes é tratada conforme o PCDT específico da condição (9).

A terapia de reposição enzimática pancreática consiste no principal tratamento para pacientes com IPE, promovendo melhora da qualidade de vida e da sobrevida dos indivíduos acometidos (6). O objetivo do tratamento é mimetizar a fisiologia pancreática por meio do fornecimento de atividade enzimática suficiente no lúmen duodenal, visando a restaurar a digestão e absorção de nutrientes da dieta (10). Nesse sentido, a inclusão do teste da EF-1 para diagnóstico de IPE no elenco de testes diagnósticos disponibilizados pelo SUS contribuiria com a detecção da doença em tempo oportuno, permitindo ao paciente iniciar a terapia de reposição enzimática antes do desenvolvimento de complicações da IPE.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

O teste da EF-1 utiliza o método de imunoabsorção enzimática (ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), baseado na reação antiágono-anticorpo, que é detectado através de reações imunoenzimáticas. O limite inferior de detecção do ELISA para a EF-1 é 15 µg/g, sendo que um resultado de elastase >200 µg/g de fezes é considerado como função exócrina pancreática normal, valores entre 100 µg/g e <200 µg/g são considerados insuficiência pancreática exócrina leve a moderada, e valores <100 µg/g como insuficiência pancreática exócrina grave (11).

Foram identificados dez diferentes registros (seis deles utilizando ELISA) para a quantificação de elastase-1 fecal na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (12) com situação do registro **válido** e estão descritos em detalhes no Quadro 2.

**Quadro 2.** Ficha técnica da tecnologia em avaliação.

|  |  |
|--|--|
| <b>Tipo</b>                                | Produtos para Saúde  |
| <b>Nome técnico</b>                        | Elastase Pancreática 1   |
| <b>Nome comercial e registro sanitário</b> | <u>Pancreatic Elastase</u> Elisa: 80464810278 (vigente desde 02/09/2013)<br><u>Pancreatic Elastase Sk15</u> Elisa: 80464810301 (vigente desde 04/10/2013)<br><u>Idk® Pancreatic Elastase</u> Elisa: 80464810623 (vigente desde 04/02/2019); 80836930122 (vigente desde 22/07/2024)<br><u>IDK® PMN-Elastase ELISA</u> : 80464810875 (vigente desde 02/01/2024)<br><u>Combo Elastase Pancreática Turbilatex</u> : 10355870393 (vigente desde 22/10/2020); 82149920013 (vigente desde 12/06/2023)<br><u>Família Liaison® Elastase 1</u> : 10339840520 (vigente desde 16/12/2019)<br><u>Família BÜHLMANN fPELA® turbo</u> : 80102512622 (vigente desde 23/12/2020)<br><u>Schebo Elastase Pancreática 1 – Teste em fezes</u> : 10300390770 (vigente desde 10/06/2019)   |
| <b>Detentor do registro</b>                | <u>Pancreatic Elastase</u> Elisa: Argoslab Distribuidora De Produtos Para Laboratórios Ltda<br><u>Pancreatic Elastase Sk15</u> Elisa: Argoslab Distribuidora De Produtos Para Laboratórios Ltda<br><u>Idk® Pancreatic Elastase</u> Elisa: Argoslab Distribuidora De Produtos Para Laboratórios Ltda; Arbo Distribuidora de Produtos para Laboratórios Ltda<br><u>Combo Elastase Pancreática Turbilatex</u> : Argoslab Distribuidora De Produtos Para Laboratórios Ltda; Genestar Inovações e equipamentos médicos Ltda<br><u>Família Liaison® Elastase 1</u> : Diasorin Ltda<br><u>Família BÜHLMANN fPELA® turbo</u> : VR Medical Importadora e Distribuidora De Produtos Médicos Ltda<br><u>Schebo Elastase Pancreática 1</u> : Vytra Diagnostics S.A.  |
| <b>Fabricante</b>                          | <u>Pancreatic Elastase</u> Elisa: Bioserv Diagnostics Gmbh (Alemanha)<br><u>Pancreatic Elastase Sk15</u> Elisa: Bioserv Diagnostics Gmbh (Alemanha)<br><u>Idk® Pancreatic Elastase</u> Elisa: Immundiagnostik Ag (Alemanha)<br><u>Combo Elastase Pancreática Turbilatex</u> : Certest (Espanha) Certest Biotec S.L. (Espanha)<br><u>Família Liaison® Elastase 1</u> : Diasorin Inc. (Estados Unidos da América)<br><u>Família BÜHLMANN fPELA® turbo</u> : Buhlmann Laboratories Ag - Suíça<br><u>Schebo Elastase Pancreática 1</u> : Schebo Biotech Ag (Alemanha)  |
| <b>Descrição do método</b>                 | <u>Pancreatic Elastase</u> Elisa: ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para a determinação quantitativa de Elastase Pancreática humana nas fezes como auxílio no diagnóstico da função pancreática exócrina.<br><u>Pancreatic Elastase Sk15</u> Elisa: teste imunossorvente de enzima para determinação quantitativa da elastase pancreática humana nas fezes, como auxiliar no diagnóstico da função pancreática exócrina.<br><u>Idk® Pancreatic Elastase</u> Elisa: Este ensaio Immundiagnostik AG é um imunoensaio enzimático destinado à determinação de quantitativa da elastase pancreática humana nas fezes.<br><u>Combo Elastase Pancreática Turbilatex</u> : ensaio turbidimétrico de látex apenas para a detecção quantitativa da elastase pancreática E1 em amostras de fezes humanas.<br><u>Família Liaison® Elastase 1</u> : é um imunoensaio quimioluminescente (CLIA) de diagnóstico in vitro que se destina à determinação quantitativa da elastase pancreática fecal em amostras de fezes humanas de adultos e crianças.<br><u>Família BÜHLMANN fPELA® turbo</u> : imunoensaio turbidimétrico melhorado por partículas (PETIA) que permite a quantificação automática da elastase pancreática em extratos fecais usando analisadores químicos clínicos.<br><u>Schebo Elastase Pancreática 1</u> : é um imunoensaio com uma placa de ELISA revestida com um anticorpo monoclonal que reconhece apenas a elastase pancreática humana. |

Fonte: Consultas de Produtos para Saúde, Anvisa (12), realizada em setembro de 2024.

## 5.2 Preço da tecnologia

Para identificação do custo do teste de EF-1 foram realizadas buscas, primeiramente no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTap) (13), não sendo identificado registro

do teste, e em seguida no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) (14), também não identificando registro de preço.

Por fim, foram realizadas buscas por pregões eletrônicos para contratação de empresas especializadas e identificados dois registros homologados. O primeiro é o Pregão eletrônico Nº 00045/2020 - (Decreto Nº 10.024/2019), UASG Nº 155902 - COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DA UFPR, homologado em 09 de novembro de 2020, referente à Contratação de empresa para a prestação de serviços de laboratório clínico externo, para a realização de exames que não são executados pela Unidade de Laboratório de Análises Clínicas, sendo este custo utilizado anteriormente na elaboração do relatório de recomendação do teste de elastase-1 fecal para pacientes com fibrose cística. O segundo documento se trata de uma dispensa de procedimento licitatório do Diário Oficial Eletrônico do município de Jataí-GO de 01 de março de 2023, com autorização da contratação do serviço junto à empresa ARLETTE FERREIRA DOS REIS - CNPJ: 37.826.351/0001-66, nos termos da proposta de fornecimento apresentada pela mesma para o exame de elastase-1 fecal, conforme apresentado no Quadro 3.

**Quadro 3.** Preço do teste de elastase-1 fecal.

| Descrição do procedimento  | Custo unitário | Fonte                                      |
|--|----------------|--|
| Elastase fecal (Pregão eletrônico Nº 00045/2020)                               | R\$ 123,27*    | Tabela Pregão (15)                         |
| Elastase fecal (dispensa de processo licitatório para contratação emergencial) | R\$ 237,00     | Diário Oficial da Prefeitura de Jataí (16) |

Nota: \*custo calculado com base na divisão de valor total pelo número de unidades (R\$ 14.792,40/120 unidades).

Além disso, foi identificado um edital (025/2023) de abertura de pregão presencial no município de Dumont, sendo que o valor unitário de referência do teste de elastase pancreática fecal foi de R\$ 115,67.

Para os comparadores usados, dosagem de gordura fecal e pesquisa de gordura fecal, ambos procedimentos estão disponíveis no SigTap (13), conforme apresentado no Quadro 4.

**Quadro 4.** Preço e código dos comparadores.

| Descrição do procedimento                                     | Código         | Custo unitário |
|---|----------------|----------------|
| Dosagem de gordura fecal (para dosagem de 72 horas)           | 02.02.04.002-0 | R\$ 3,04       |
| Pesquisa de gordura fecal (utilizando coloração de Sudan III) | 02.02.04.007-0 | R\$ 1,65       |

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SigTap) (13).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Com o objetivo de nortear a busca da literatura, foi formulada uma pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PIROS (população, teste índice, teste de referência, desfechos e desenho do estudo): “*Qual a acurácia diagnóstica da elastase-1 fecal para o diagnóstico de indivíduos com IPE com ou sem esteatorreia, comparado a dosagem de gordura fecal ou pesquisa qualitativa de gordura fecal?*”. Para aumentar a transparência e consistência, a pergunta é apresentada no Quadro 5.

**Quadro 5.** Pergunta PIROS (população, teste índice, teste de referência, “outcomes” [desfechos], desenhos de estudos).

|   |   |
|---|---|
| P | Indivíduos com suspeita insuficiência pancreática exócrina (com ou sem esteatorreia)  |
| I | Teste de elastase-1 fecal   |
| R | Dosagem da gordura fecal de 72h;<br>Pesquisa qualitativa de gordura fecal (com a coloração de Sudan III).   |
| O | <b>Primários (críticos):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilidade;</li><li>• Especificidade.</li></ul> <b>Secundários (importantes):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Valor preditivo negativo;</li><li>• Valor preditivo positivo.</li></ul> |
| S | Revisão sistemática de estudos comparativos de acurácia diagnóstica; estudo primário (ensaios clínicos randomizados e observacionais) de acurácia diagnóstica comparativos.   |

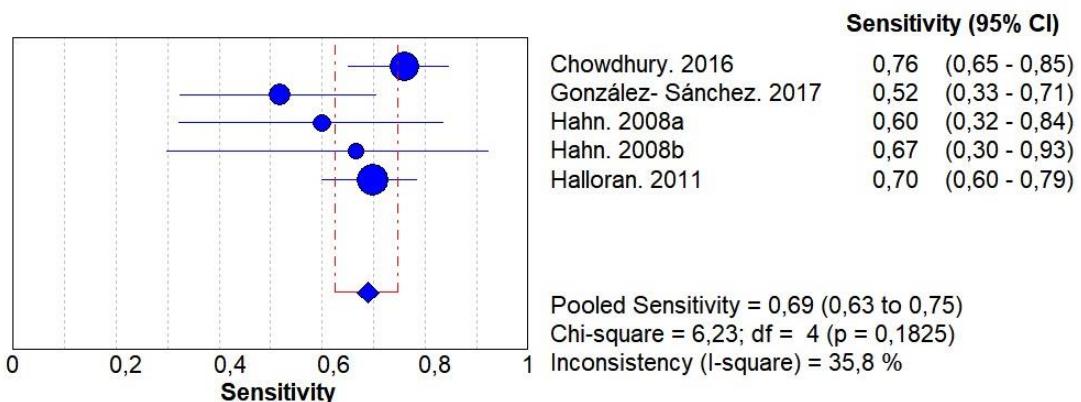
Fonte: Elaboração própria.

Foram identificados 1.168 registros, sendo que seis registros foram incluídos na revisão sistemática após triagem e elegibilidade, sendo quatro estudos de acurácia diagnóstica comparando EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72h (11,17–19), um estudo de acurácia diagnóstica para a comparação de EF-1 e pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III (20) e uma revisão sistemática (21). Para consulta detalhada da metodologia utilizada na presente síntese de evidências e a descrição dos registros incluídos verificar o Material Suplementar 1 – Síntese das Evidências.

### 6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Acurácia da elastase-1 fecal versus dosagem de gordura fecal de 72 horas

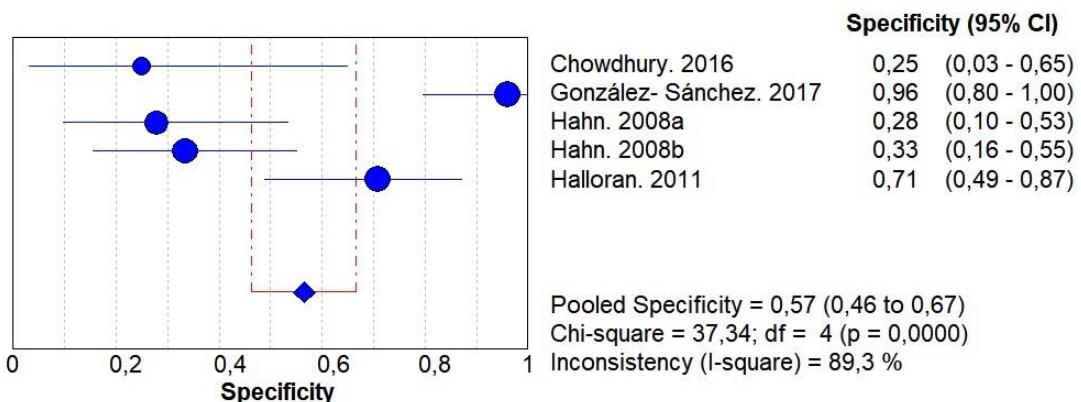
Para análise da sensibilidade, foram considerados todos os estudos que reportaram dados para a EF-1 e a dosagem de gordura fecal de 72h (padrão de referência), sendo observada a sensibilidade sumária de 69,0% (IC 95%: 63,0% - 75,0%) (Figura 1). Além disso, visualmente, observa-se pouca heterogeneidade entre os resultados dos estudos.



**Figura 1.** Sensibilidade da EF-1 considerando dosagem de gordura fecal de 72h como padrão de referência.

Fonte: Elaboração própria.

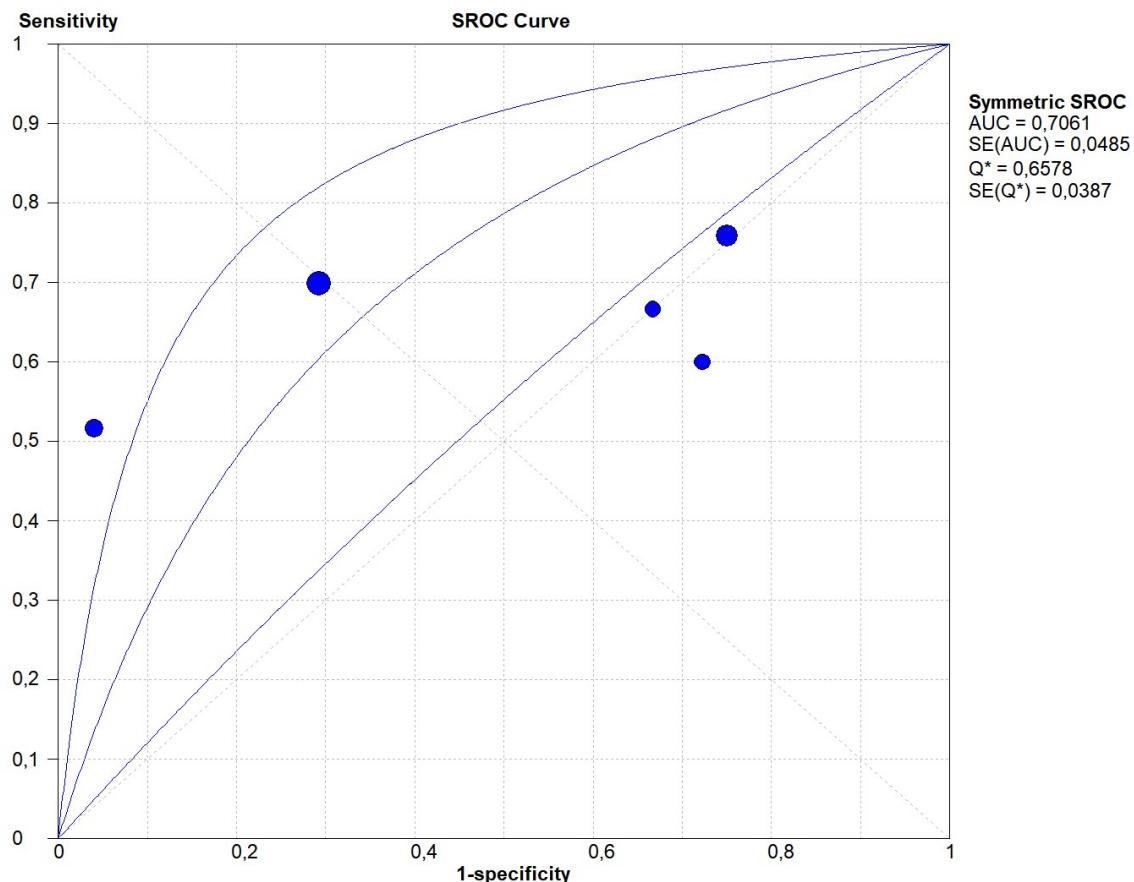
Ademais, para especificidade, foram considerados os mesmos estudos da sensibilidade, sendo observada a especificidade sumária de 57,0% (IC 95%: 46,0% - 67,0%) (Figura 2), porém com elevada heterogeneidade visual.



**Figura 2.** Especificidade da EF-1 considerando dosagem de gordura fecal de 72h como padrão de referência.

Fonte: Elaboração própria.

Finalmente, a curva SROC demonstra o impacto das covariáveis na acurácia diagnóstica. Sendo assim, a Figura 3 sugere variação acentuada nos resultados de sensibilidade e especificidade, apresentando uma área sob a curva (AUC, do inglês *area under the curve*) de 0,7061 que demonstra uma chance de classificação correta de 70,6% dos casos, sendo valores 7,0-8,0 considerados pobres (22,23).

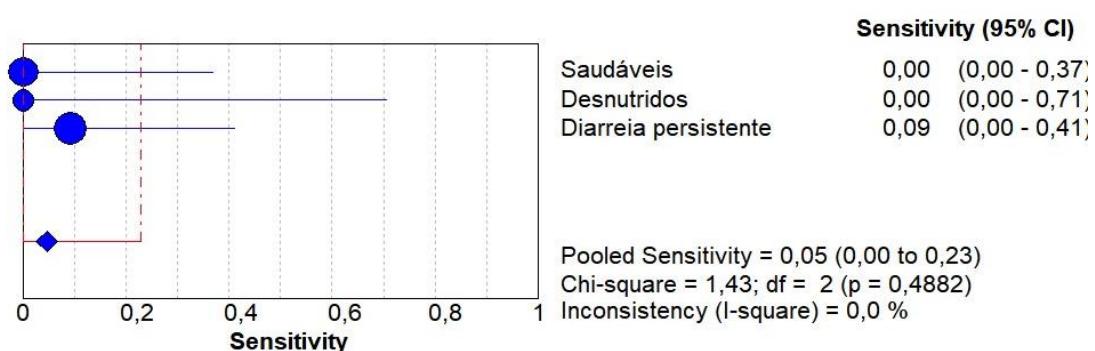


**Figura 3.** Curva SROC para meta-análise global (EF-1).

Fonte: Elaboração própria.

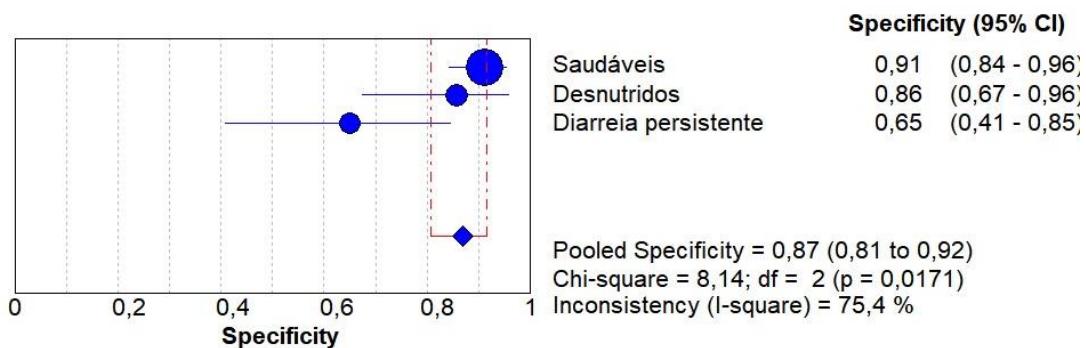
#### Acurácia da elastase-1 fecal versus dosagem qualitativa de gordura fecal com Sudan III

Para análise da sensibilidade, somente um estudo (Widodo, 2019 (20)) apresentou dados para três diferentes populações com suspeita de IPE, para a gordura fecal com Sudan III e a EF-1 (padrão de referência), sendo observada a sensibilidade sumária de 5,0% (IC 95%: 0,0% - 23,0%) (Figura 4), com pouca heterogeneidade aparente.



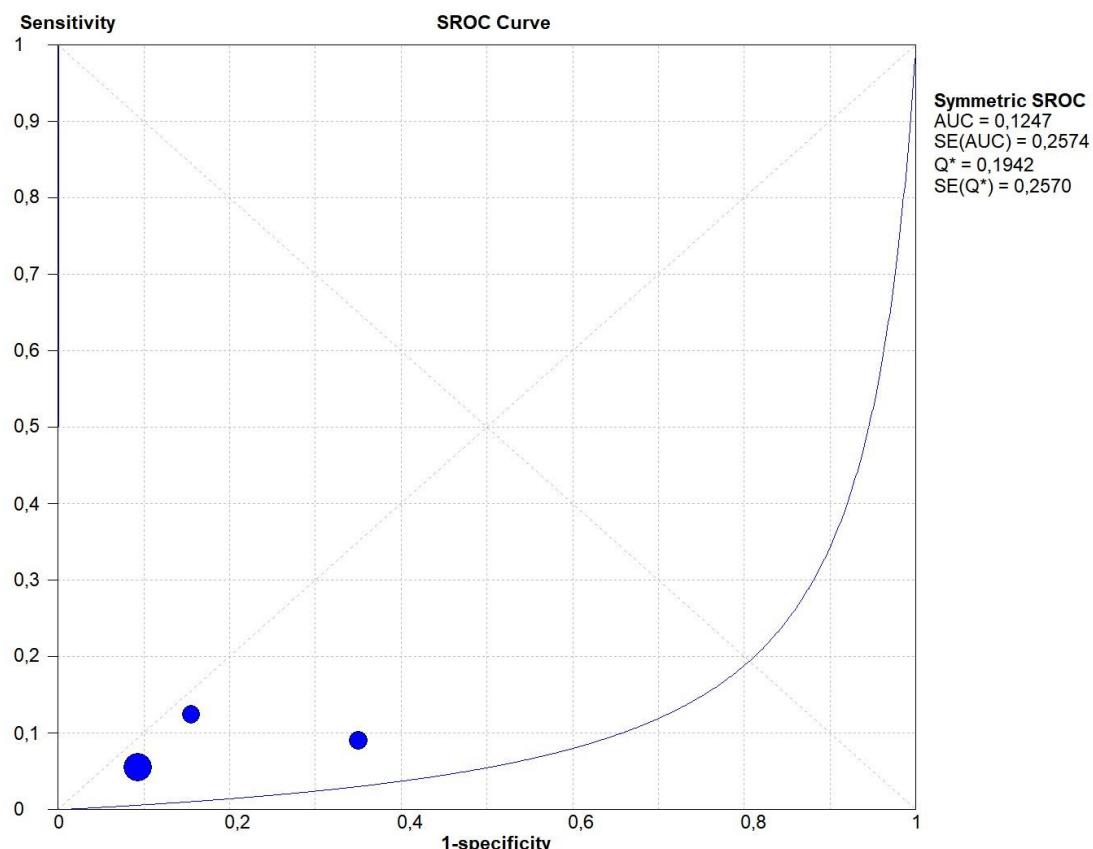
**Figura 4.** Sensibilidade da gordura fecal com Sudan III considerando a elastase-1 fecal o padrão de referência.  
Fonte: Elaboração própria.

Considerando as três populações com dados para gordura fecal analisados pelo método de coloração com Sudan III e sendo a EF-1 o padrão de referência, a especificidade sumária observada foi de 87,0% (IC 95%: 81,0% - 92,0%) (Figura 5), com heterogeneidade aparente.



**Figura 5.** Especificidade da gordura fecal com Sudan III considerando a EF-1 o padrão de referência.  
Fonte: Elaboração própria.

Por fim, a curva SROC sugere elevada variação nos resultados de sensibilidade e especificidade. Sendo a AUC de 0,1247 o que reflete uma chance de classificação correta de 12,5% dos casos, sendo valores <0,6 considerados péssimos (22,23).



**Figura 6.** Curva SROC para meta-análise global (gordura fecal – coloração com Sudan III).  
Fonte: Elaboração própria.

## 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Como todo teste diagnóstico, há a probabilidade de ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos. Quando se consideram os efeitos para o paciente, tem-se dois cenários: o paciente que necessitaria ser tratado e não é, em decorrência dos resultados falso-negativos; e os pacientes que não precisam de tratamento, mas são tratados em decorrência dos resultados falso-positivos.

Ademais, não foi priorizada a avaliação de efeitos indesejáveis das tecnologias tais como efeitos adversos.

## 6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

Para a comparação entre EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas, a avaliação da certeza da evidência através da abordagem GRADE mostra que para sensibilidade a qualidade foi classificada como moderada, enquanto para especificidade a qualidade foi classificada como baixa, sendo ambas penalizadas devido ao risco de viés (observado em pelo menos um domínio da ferramenta QUADAS-2, para todos os estudos). Adicionalmente, a especificidade foi penalizada devido a heterogeneidade, com expressiva variação observada de forma visual na meta-análise conduzida, sendo que nenhum estudo apresentou resultado sumário dentro do intervalo de confiança do resultado da meta-análise (Para maiores detalhes ver Quadro 8 do Material Suplementar 1 – Síntese de Evidências).

Para a comparação de EF-1 e gordura fecal com Sudan III (Para maiores detalhes ver Quadro 9 do Material Suplementar 1 – Síntese de Evidências)), a certeza da evidência através da abordagem GRADE foi graduada como baixa tanto para sensibilidade, quanto para especificidade, sendo penalizada devido ao risco de viés (observado em pelo menos um domínio da ferramenta QUADAS-2, para todos os estudos) e imprecisão (intervalo de confiança ampla, com pequeno número amostral) para sensibilidade e devido ao risco de viés e heterogeneidade (resultado sumário da população com diarreia fora do intervalo de confiança do resultado geral da meta-análise) para especificidade (Para maiores detalhes ver Quadro 9 do Material Suplementar 1 – Síntese de Evidências).

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O teste da EF-1 é um teste não invasivo, que não exige dieta com alta ingestão de gordura, interrupção da terapia com reposição enzimática, nem múltiplas coletas de fezes. No entanto, quando o teste da EF-1 foi comparado à dosagem de gordura fecal de 72 horas a sensibilidade e especificidade sumárias identificadas foram de 57,0% e 69,0%, respectivamente, quando considerado um limiar de <200 $\mu$ g/g para detecção de IPE, com AUC de 0,7061 que demonstra pobre acurácia do teste, com qualidade da evidência moderada para sensibilidade e baixa para especificidade. Além disso, os estudos demonstraram valor preditivo positivo variando entre 51,7% e 83,6% e valor preditivo negativo variando de 25,0% a 96,0%.

Por outro lado, a comparação do teste da EF-1 e pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III, os autores consideraram o teste da EF-1 como padrão de referência (ou seja, o resultado correto na comparação), sendo que as sensibilidade e especificidade sumárias identificadas para a pesquisa com Sudan III foram de 5,0% e 87,0%, respectivamente, com a chance de classificação correta de apenas 12,5% dos casos.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica de custo-utilidade

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) relativa à utilização do teste de EF-1 comparada a outros exames de dosagem de gordura fecal de 72 horas ou pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III, para o diagnóstico de IPE. Os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 6.

**Quadro 6.** Características do modelo de análise de custo-utilidade.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>População-alvo</b>           | Indivíduos com suspeita de insuficiência pancreática exócrina (com e sem esteatorreia)                              |
| <b>Perspectiva de análise</b>   | Sistema Único de Saúde  |
| <b>Intervenção</b>              | Teste de elastase-1 fecal   |
| <b>Comparador</b>               | Dosagem de gordura fecal de 72h<br>Pesquisa qualitativa de gordura fecal (com coloração de Sudan III)               |
| <b>Horizonte temporal</b>       | <i>Lifetime</i> (correspondente a 52 ciclos anuais)   |
| <b>Medidas de efetividade</b>   | Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)  |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Custo diretos médicos   |
| <b>Moeda</b>                    | Reais (R\$)   |
| <b>Taxa de desconto</b>         | 5%  |
| <b>Modelo escolhido</b>         | Árvore de decisão acoplada a estados transicionais de Markov  |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Determinística univariada - Diagrama de Tornado<br>Probabilística – 1000 Simulações de Monte Carlo de segunda ordem |

Fonte: elaboração própria.

A população elegível foi de indivíduos com suspeita de IPE, que poderiam ser saudáveis, com pancreatite crônica, diabetes mellitus tipo 1, neoplasias ou outra condição clínica.

O desfecho considerado nesta análise de custo-utilidade foi referente aos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, do inglês *quality-adjusted life year*), sendo considerados os valores e utilidade de 0,834 para indivíduos saudáveis, 0,792 para pacientes com IPE controlada e 0,592 para pacientes com IPE não controlada.

O modelo considerou apenas custos médicos diretos, incluindo os valores dos testes comparados, o tratamento com pancreatina e o acompanhamento semestral dos pacientes, conforme recomendação do PCDT de IPE (24) conforme apresentado no Quadro 7. O valor do teste de elastase fecal, foi corrigido conforme Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) produzido pelo IBGE para o período de 2020 a 2024 (índice de correção no período: 1,25074430), sendo que o valor utilizado para as análises foi R\$ 154,18.

O fator de correção de 2,8 foi aplicado sobre os custos SigTap e utilizados em um cenário adicional para todas as análises realizadas, sendo estas chamadas de análise sem e com ajuste do fator de correção (25).

**Quadro 7.** Custos unitário e anual utilizados no modelo

| Recurso  | Valor utilizado em R\$<br>(sem/com fator de correção) | Custo anual em R\$<br>(sem/com fator de correção) | Fonte              |
|--|---|---|--------------------|
| <b>Dosagem de gordura fecal (02.02.04.002-0)</b>                 | 3,04 (8,51)   | NA  | SIGTAP/Datasus     |
| <b>Pesquisa de gordura fecal (02.02.04.007-0)</b>                | 1,65 (4,62)   | NA  | SIGTAP/Datasus     |
| <b>Elastase fecal (Pregão eletrônico Nº 00045/2020)</b>          | 123,27 (154,18*)                                      | NA  | Tabela Pregão (15) |
| <b>Pancreatina 25.000 UI/cápsula (06.04.58.002-9)</b>            | 1,93 (5,40)   | 5.657,50 (15.841,00)                              | SIGTAP/Datasus     |
| <b>Pancreatina 10.000 UI/cápsula (06.04.58.001-0)</b>            | 0,98 (2,74)   |   | SIGTAP/Datasus     |
| <b>Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2)</b> | 10,00 (28,00)   | 20,00 (56,00)                                     | SIGTAP/Datasus     |

Fonte: elaboração própria. Nota: \*o valor do teste de elastase fecal, foi corrigido conforme Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) produzido pelo IBGE para o período de 2020 a 2024 (índice de correção no período: 1,25074430).

Mais detalhes relacionados à metodologia utilizada na construção desta análise de custo-utilidade podem ser consultados no Material Suplementar 2 – Avaliação Econômica.

O resultado da análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, demonstrou que o teste de EF-1 apresenta menor benefício clínico, sendo que esta efetividade negativa já era esperada, uma vez que o comparador (dosagem de gordura fecal de 72 horas) foi considerado o padrão de referência (padrão de referência imperfeito). Além disso, a realização do teste de EF-1 apresentou um maior custo total quando comparado à dosagem de gordura fecal de 72 horas, apresentando uma RCEI negativa, por ser dominada em comparação à dosagem de gordura fecal de 72 horas, conforme apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade para a comparação de EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72h

| Estratégia                             | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade | Efetividade incremental | RCEI (R\$) |
|--|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------|
| <b>Análise sem fator de correção</b>   |             |                         |             |                         |            |
| <b>Dosagem de gordura fecal de 72h</b> | 63.556      |                         | 14,336      |                         |            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                | 71.987      | 8.431                   | -0,387      | 13,949                  | -21.763    |

**Análise com fator de correção**

|  |         |        |        |        |         |
|--|---------|--------|--------|--------|---------|
| <b>Dosagem de gordura fecal de 72h</b> | 177.958 | 23.328 | 14,336 | -0,387 | -60.220 |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                | 201.286 |        | 13,949 |        |         |

Fonte: elaboração própria. Legenda: EF-1: elastase-1 fecal; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas corroboram os resultados base, visto que os resultados estão dispostos em sua maioria no quadrante superior esquerdo, enquanto as curvas de aceitabilidade da custo-efetividade demonstram que a realização do teste de EF-1 não se torna custo-efetivo em nenhum momento, para o limiar de disposição a pagar do Ministério da Saúde. Na análise de sensibilidade determinística univariada, a maior variação identificada foi decorrente da variação da utilidade da IPE controlada.

Por outro lado, a análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, comparado à pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III, apresenta maior benefício clínico a um menor custo total, apresentando RCEI dominante de -R\$ 90.186 por QALY ganho (ou -R\$ 253.319 por Qaly ganho para a análise com custos ajustados pelo fator de correção), conforme apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade para a comparação de EF-1 e pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III

| Estratégia                                     | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade | Efetividade incremental | RCEI (R\$) |
|--|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------|
| <b>Análise sem fator de correção</b>           |             |                         |             |                         |            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal com Sudan III</b> | 49.809      | -31.398                 | 14,101      |                         |            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                        | 18.410      |                         | 14,449      | 0,348                   | -90.186    |
| <b>Análise com fator de correção</b>           |             |                         |             |                         |            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal com Sudan III</b> | 139.464     | -88.192                 | 14,101      |                         |            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                        | 51.272      |                         | 14,449      | 0,348                   | -253.319   |

Fonte: elaboração própria. Legenda: EF-1: elastase-1 fecal; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas corroboram os resultados do caso base e demonstram um leve potencial de menor efetividade; no entanto, todas as simulações demonstram menor custo em comparação à pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III. Além disso, as curvas de aceitabilidade da custo-efetividade demonstram que o teste de EF-1 para indivíduos com suspeita de IPE é custo-efetivo independente do limiar de disposição a pagar, quando comparado à pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III. Finalmente, da mesma forma que na análise anterior, a análise de sensibilidade determinística univariada demonstrou que o parâmetro de maior impacto foi a utilidade da IPE controlada.

## 7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do teste de EF-1 para o diagnóstico de IPE em indivíduos com suspeita desta condição de saúde, que poderiam ser saudáveis, com pancreatite crônica, diabetes mellitus tipo 1, neoplasias ou outra condição clínica, foi adotado um horizonte temporal de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (26).

A população elegível foi estimada por demanda aferida utilizando-se dados extraídos do Datasus, via TabNET (27), para os procedimentos de Dosagem de gordura fecal (02.02.04.002-0) e Pesquisa de gordura fecal (02.02.04.007-0) entre os anos de 2017 e 2023. Adicionalmente, foram subtraídos do número total os exames realizados para pacientes com fibrose cística, considerando o cálculo realizado no relatório de recomendação da EF-1 para pacientes com fibrose cística (28). O cálculo da população elegível para os anos de 2025 a 2029 está disposto detalhadamente no Quadro 8.

**Quadro 8.** População elegível para cálculo do impacto orçamentário.

|  | 2025          | 2026          | 2027          | 2028          | 2029          |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| População da demanda aferida                       | 74.356        | 77.282        | 80.074        | 82.730        | 85.247        |
| Testes realizados em pacientes com fibrose cística | 579           | 579           | 579           | 579           | 579           |
| <b>População elegível</b>                          | <b>73.777</b> | <b>76.703</b> | <b>79.495</b> | <b>82.151</b> | <b>84.668</b> |

Fonte: elaboração própria.

O modelo incluiu apenas os custos dos testes, conforme recomendação do PCDT de IPE (24) os dois testes avaliados como comparadores estão disponíveis no SigTap (13) sendo, portanto, utilizados os valores disponíveis na Tabela. Por outro lado, para identificação do custo do teste de elastase-1 fecal foram realizadas buscas por pregões eletrônicos para contratação de empresas especializadas, uma vez que o teste ainda não se encontra disponível no SigTap. O valor do teste de elastase fecal, foi corrigido conforme Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) produzido pelo IBGE para o período de 2020 a 2024 (índice de correção no período: 1,25074430), sendo que o valor utilizado para as análises foi R\$ 154,18.

O fator de correção de 2,8 foi aplicado sobre os custos SigTap e utilizados em um cenário adicional para todas as análises realizadas, sendo estas chamadas de análise sem e com ajuste do fator de correção (25).

O *market share* considerando o cenário atual e os cenários alternativos para IPE foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia, considerando estimativas propostas pelos pareceristas do NATS, conforme apresentado no Quadro 9.

**Quadro 9.** Cenário atual e alternativos utilizados no Impacto Orçamentário.

|                              | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Cenário atual</b>         |       |       |       |       |       |
| Dosagem de gordura fecal     | 10%   | 10%   | 10%   | 10%   | 10%   |
| Pesquisa de gordura fecal    | 90%   | 90%   | 90%   | 90%   | 90%   |
| Teste de elastase-1 fecal    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>Cenário alternativo 1</b> |       |       |       |       |       |
| Dosagem de gordura fecal     | 9%    | 8%    | 7%    | 6%    | 5%    |
| Pesquisa de gordura fecal    | 81%   | 72%   | 63%   | 54%   | 45%   |
| Teste de elastase-1 fecal    | 10%   | 20%   | 30%   | 40%   | 50%   |
| <b>Cenário alternativo 2</b> |       |       |       |       |       |
| Dosagem de gordura fecal     | 9%    | 8%    | 7%    | 6%    | 5%    |
| Pesquisa de gordura fecal    | 41%   | 32%   | 23%   | 14%   | 5%    |
| Teste de elastase-1 fecal    | 50%   | 60%   | 70%   | 80%   | 90%   |

Fonte: elaboração própria.

Mais detalhes relacionados à metodologia utilizada na construção desta análise de impacto orçamentário podem ser consultados no Material Suplementar 3 – Análise de Impacto Orçamentário.

Para o cenário alternativo 1, observa-se que a possível incorporação da EF-1 para pacientes com suspeita de IPE, gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.938.191, considerando um cenário com aumento da difusão de 10% ao ano, chegando a 50% em cinco anos. Ao considerar um cenário alternativo 2, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 41.296.364 em cinco anos da análise. Além disso, não é observado grande impacto ao aplicar o fator de correção de 2,8, sendo que para o cenário alternativo 1, a possível incorporação da EF-1 para pacientes com suspeita de IPE gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.559.136, enquanto para o cenário alternativo 2, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 40.462.489 em cinco anos da análise (Tabela 3).

**Tabela 3.** Resultados do impacto orçamentário incremental.

|                                       | Ano 1       | Ano 2       | Ano 3       | Ano 4       | Ano 5       |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Análises sem fator de correção</b> |             |             |             |             |             |
| <b>Cenário atual</b>                  |             |             |             |             |             |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>       | R\$ 21.499  | R\$ 22.428  | R\$ 23.318  | R\$ 24.167  | R\$ 24.974  |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>      | R\$ 105.020 | R\$ 109.558 | R\$ 113.903 | R\$ 118.050 | R\$ 121.994 |
| <b>Elastase-1 fecal</b>               | R\$ 0       |
| <b>Cenário atual</b>                  | R\$ 126.519 | R\$ 131.986 | R\$ 137.221 | R\$ 142.217 | R\$ 146.968 |
| <b>Cenário alternativo 1</b>          |             |             |             |             |             |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>       | R\$ 19.349  | R\$ 17.942  | R\$ 16.322  | R\$ 14.500  | R\$ 12.487  |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>      | R\$ 94.518  | R\$ 87.646  | R\$ 79.732  | R\$ 70.830  | R\$ 60.997  |

|   | <b>Ano 1</b>         | <b>Ano 2</b>         | <b>Ano 3</b>         | <b>Ano 4</b>         | <b>Ano 5</b>          |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 1.090.367        | R\$ 2.274.972        | R\$ 3.547.802        | R\$ 4.902.628        | R\$ 6.333.007         |
| <b>Cenário alternativo 1</b>            | R\$ 1.204.234        | R\$ 2.380.561        | R\$ 3.643.857        | R\$ 4.987.958        | R\$ 6.406.491         |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 1.077.716</b> | <b>R\$ 2.248.575</b> | <b>R\$ 3.506.636</b> | <b>R\$ 4.845.741</b> | <b>R\$ 6.259.524</b>  |
| <b>Cenário alternativo 2</b>            |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 19.349           | R\$ 17.942           | R\$ 16.322           | R\$ 14.500           | R\$ 12.487            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 47.842           | R\$ 38.954           | R\$ 29.109           | R\$ 18.363           | R\$ 6.777             |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 5.451.837        | R\$ 6.824.917        | R\$ 8.278.205        | R\$ 9.805.256        | R\$ 11.399.413        |
| <b>Cenário alternativo 2</b>            | R\$ 5.519.029        | R\$ 6.881.813        | R\$ 8.323.636        | R\$ 9.838.120        | R\$ 11.418.678        |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 5.392.510</b> | <b>R\$ 6.749.827</b> | <b>R\$ 8.186.415</b> | <b>R\$ 9.695.903</b> | <b>R\$ 11.271.710</b> |
| <b>Análises com fator de correção</b>   |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Cenário atual</b>                    |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 60.197           | R\$ 62.799           | R\$ 65.289           | R\$ 67.666           | R\$ 69.927            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 294.056          | R\$ 306.763          | R\$ 318.929          | R\$ 330.541          | R\$ 341.583           |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 0                 |
| <b>Cenário atual</b>                    | R\$ 354.253          | R\$ 369.561          | R\$ 384.219          | R\$ 398.207          | R\$ 411.510           |
| <b>Cenário alternativo 1</b>            |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 54.177           | R\$ 50.239           | R\$ 45.702           | R\$ 40.600           | R\$ 34.963            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 264.650          | R\$ 245.410          | R\$ 223.251          | R\$ 198.325          | R\$ 170.792           |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 1.090.367        | R\$ 2.274.972        | R\$ 3.547.802        | R\$ 4.902.628        | R\$ 6.333.007         |
| <b>Cenário alternativo 1</b>            | R\$ 1.409.195        | R\$ 2.570.621        | R\$ 3.816.755        | R\$ 5.141.553        | R\$ 6.538.762         |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 1.054.942</b> | <b>R\$ 2.201.060</b> | <b>R\$ 3.432.536</b> | <b>R\$ 4.743.345</b> | <b>R\$ 6.127.252</b>  |
| <b>Cenário alternativo 2</b>            |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 54.177           | R\$ 50.239           | R\$ 45.702           | R\$ 40.600           | R\$ 34.963            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 133.959          | R\$ 109.071          | R\$ 81.504           | R\$ 51.417           | R\$ 18.977            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 5.451.837        | R\$ 6.824.917        | R\$ 8.278.205        | R\$ 9.805.256        | R\$ 11.399.413        |
| <b>Cenário alternativo 2</b>            | R\$ 5.639.973        | R\$ 6.984.227        | R\$ 8.405.411        | R\$ 9.897.274        | R\$ 11.453.354        |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 5.285.721</b> | <b>R\$ 6.614.666</b> | <b>R\$ 8.021.193</b> | <b>R\$ 9.499.066</b> | <b>R\$ 11.041.844</b> |

Fonte: elaboração própria.

Nas análises de sensibilidade determinística, para ambos os cenários, o parâmetro de maior impacto no valor acumulado em cinco anos foi o custo do teste da EF-1, ao utilizar o valor máximo (R\$ 237,00). No entanto, todas as variações resultaram na permanência do valor acumulado em cinco anos em incremento de custo ao sistema.

## **8. ACEITABILIDADE**

O teste de EF-1 é recomendado para o diagnóstico de IPE em pacientes com fibrose cística desde 2022, além de ser um teste específico para análise da função pancreática. Desta forma, espera-se que a aceitabilidade entre médicos seja alta. Além disso, a demanda surgiu no âmbito da reunião de escopo de atualização do PCDT de IPE.

Por parte dos pacientes, também se espera uma boa aceitabilidade, uma vez que as opções disponíveis no SUS exigem dietas específicas e coletas de fezes, diminuindo a praticidade dos testes.

## **9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE**

Uma vez que o teste de EF-1 já é oferecido pelo SUS para o diagnóstico de IPE em pacientes com fibrose cística, a ampliação de uso para a população geral com suspeita de IPE não ocasionaria nenhuma restrição quanto à sua implementação e viabilidade técnica e operacional, visto que os laboratórios que já realizam tal teste estariam aptos a oferecê-lo.

## **10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS**

Foram realizadas buscas nas agências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence – (NICE)* - Inglaterra (29), *Canada's Drug Agency – L'agence des Médicaments du Canada* (CDA-AMC, anteriormente conhecida como *Canada's Drug and Health Technology Agency – CADTH*) – Canadá (30), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* - Austrália (31) e *Scottish Medicines Consortium (SMC)* - Escócia (32). No entanto, não foi identificado nestas agências nenhum resultado para avaliação ou recomendação da EF-1 para IPE.

No entanto, o NICE recomenda que os pacientes com fibrose cística sejam testados utilizando um teste não invasivo como a estimativa da EF-1. Se o resultado do teste for normal, deve ser repetido em caso de que os sinais ou sintomas sugiram que haja má-absorção (33).

Por outro lado, em 2023 a Associação Americana de Gastroenterologia publicou a recomendação de que o teste de EF-1 é o teste inicial mais apropriado e deve ser realizado em uma amostra de fezes semissólida ou sólida. Um nível de elastase fecal <100 µg/g de fezes fornece boa evidência de IPE, e níveis de 100–200 µg/g são indeterminados para IPE. Além disso, o teste de EF-1 pode ser realizado durante a terapia de reposição enzimática pancreática. Por outro lado, recomenda que o teste de gordura fecal deve ser realizado durante uma dieta rica em gordura, sendo raramente necessário, uma vez que testes quantitativos geralmente não são práticos para uso clínico de rotina (34).

Ademais, um consenso para manejo de IPE da Sociedade Pancreática do Reino Unido, declara que, embora o coeficiente de absorção de gordura (realizado pelo teste de gordura fecal) seja considerado o teste diagnóstico padrão-

ouro para IPE, recomendam que o teste de elastase pancreática fecal seja um teste de primeira linha adequado para IPE (35).

## 11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, com o objetivo de obter informações acerca dos testes para detecção e quantificação da enzima EF-1 em pacientes com suspeita de insuficiência pancreática exócrina (IPE). As buscas foram realizadas nos dias 27 e 28 de setembro de 2024, utilizando-se as bases de dados Clinical Trials e Cortellis.

Para isto, foram aplicadas as estratégias de buscas apresentadas a seguir:

a- Clinical Trials

I. *Descritores e Termos:*

- *Exocrine Pancreatic Insufficiency AND fecal elastase-1 test*
- *Exocrine Pancreatic Insufficiency AND fecal elastase*
- *Exocrine Pancreatic Insufficiency \(\text{EPI}\) AND fecal elastase-1 test*
- *Exocrine Pancreatic Insufficiency \(\text{EPI}\) AND fecal elastase*

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

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

IV. *Study Phase: Phase 2, 3, 4 e Not Applicable.*

b- Cortellis

I. *Condition: Exocrine pancreatic insufficiency*

II. *Category: Diagnostic, Digital Health, Medical Device e Medical Procedure;*

III. *Recruitment Status: Recruiting, Completed, Status not specified e, No longer recruiting; e*

IV. *Phase: Phase 2, 3 e Not Applicable.*

c- ANVISA

I. Regulamentação com até 4 anos de concessão.

d- FDA

#### I. Regulamentação com até 5 anos de concessão.

Por meio das buscas estruturadas realizadas no *Clinical Trials* foram encontrados apenas 3 estudos, sendo que a partir dos critérios de elegibilidade adotados todos os estudos foram desconsiderados por apresentarem data de conclusão maior que 5 anos e intervenção divergente da proposta em nossa pesquisa.

Na busca realizada no Cortellis, por meio dos critérios adotados, foram encontrados 16 estudos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 14 artigos foram considerados para a leitura completa. No Quadro xx são apresentados os dados regulatórios acerca dos dois testes de elastase para o diagnóstico da IPE.

Quadro 10. Dados regulatórios para os testes de elastase para o diagnóstico da IPE.

| Tecnologia                                       | Dados                    | Regulamentação ANVISA               |   | Regulamentação FDA |
|--|--------------------------|-------------------------------------|---|--------------------|
| Modelo   | Fabricante/Responsável   | Nº/Año                              | Representante Legal   | Nº/Año             |
| Buhlmann Fecal Pancreatic Elastase (fPELA) turbo | Buhlmann Laboratories AG | 80102512622/2020                    | VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos Ltda | Isento FDA         |
| Pancreo-Lip                                      | INFAI GmbH               | Não foram identificadas informações |   |                    |

Fonte: ANVISA. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br>>; CLARIVATE analytics CORTELLIS. Disponível em: < <https://www.cortellis.com>>; ClinicalTrials.gov. Disponível em: < [https://www.clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/)>; FDA. Disponível em: < <https://www.fda.gov/medical-devices>>.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 44/2024 esteve aberta durante o período de 07/06/2024 a 17/06/2024 e recebeu 78 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante relatou que, em 2020, foi diagnosticado com pancreatite após ter uma crise. Desde então, faz o controle da condição de saúde com o uso da pancreatina. Entretanto, para que pudesse retirar o medicamento pela farmácia de alto custo do estado de São Paulo, foi solicitada a realização do exame de elastase-1 fecal para comprovação da insuficiência pancreática exócrina.

Assim, ele realizou o exame e hoje consegue acesso ao medicamento. Relatou que o preparo para o exame foi muito tranquilo, muito parecido com o exame de fezes convencional. Colheu a amostra e levou no laboratório. Quando questionado sobre o acesso ao exame, ele confirmou que fez pelo plano de saúde.

O vídeo da 134ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

## **13. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após a condução da revisão sistemática, foram incluídos neste parecer seis estudos observacionais de acurácia diagnóstica. Todos os estudos apresentaram ao menos um domínio com risco de viés incerto e cinco estudos apresentaram ao menos um domínio com alto risco de viés. A certeza da evidência, graduada por meio do GRADE, foi considerada moderada para o desfecho de sensibilidade, devido a preocupações com risco de viés, e baixa para o desfecho de especificidade na comparação com os testes dosagem de gordura fecal de 72 horas e Sudan III, devido ao risco de viés e à heterogeneidade observados.

Sendo assim, quando a EF-1 foi comparada à dosagem de gordura fecal de 72 horas, a sensibilidade e especificidade sumárias identificadas foram de 57,0% e 69,0%, respectivamente, quando considerado um limiar de <200 $\mu$ g/g para detecção de IPE. Para os desfechos secundários, os estudos demonstraram VPP variando entre 51,7% e 83,6% e VPN variando de 25,0% a 96,0%. Além disso, a AUC visualizada na curva SROC demonstrou uma pobre acurácia para essa comparação. Por outro lado, a comparação entre EF-1 e pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III foi realizada utilizando-se os dados de um estudo que avaliou a gordura fecal com coloração de Sudan III, utilizando a EF-1 como padrão de referência, sendo que a sensibilidade e especificidade sumárias identificadas foram de 5,0% e 87,0%, respectivamente. Esse resultado precisa ser avaliado com cautela, uma vez que, ao utilizar a EF-1 como padrão de referência, considera-se que o seu resultado é considerado o verdadeiro. Por outro lado, se a EF-1 for o teste correto para ser utilizado como padrão de referência, esse resultado demonstra que ao indicar a realização da dosagem de gordura com Sudan III (teste atualmente disponível no SUS) a chance de diagnóstico correto é de apenas 12,5% dos casos, conforme demonstrado pela AUC da curva SROC.

Algumas limitações pertinentes à evidência reportada neste parecer são: devido à baixa qualidade de relato dos estudos, não foi possível a condução de análises de subgrupo e meta-regressão para identificar a origem da heterogeneidade estatística, visto que, por análise visual, foi confirmada heterogeneidade substancial para especificidade; ainda devido ao relato, o risco de viés incerto foi identificado para alguns domínios; a comparação entre EF-1 e gordura fecal com Sudan III não foi identificada na forma como a pergunta PIROS foi estruturada pelos especialistas; e, finalmente, como toda busca sistemática, estudos podem não ter sido recuperados, sendo, entretanto, conduzida uma busca manual nas referências dos outros estudos, sendo que apenas três estudos foram incluídos.

O resultado da análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, demonstrou que o teste de EF-1 apresenta menor benefício clínico a um maior custo total quando comparado à dosagem de gordura fecal de 72 horas, apresentando uma RCEI dominada em comparação à dosagem de gordura fecal de 72 horas. Por outro lado, a análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, comparado à pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III, apresenta maior benefício clínico a um menor custo total, apresentando RCEI dominante de -R\$ 90.186 por Qaly ganho (-R\$ 253.319 por Qaly ganho para a análise com custos ajustados pelo fator de correção).

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente: os valores de utilidade foram extraídos de estudos internacionais, devido à ausência de dados nacionais para esta população; a dosagem de gordura fecal de 72h é frequentemente apontada como um teste oneroso, devido à necessidade de ingestão elevada de gordura e recolhimento das fezes, por 72 horas. No entanto, não foi identificada evidência para aplicar a desutilidade do teste a este modelo; a aceitabilidade dos pacientes aos testes pode ser diferente a depender da alternativa, no entanto não foi possível adicionar este parâmetro ao modelo, devido à ausência desta evidência; as probabilidades de transição foram extraídas de um único estudo, internacional; foram considerados apenas custos de tratamento com pancreatina e acompanhamento; para a comparação de EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas, a dosagem de gordura fecal de 72 horas foi considerada o resultado 100% verdadeiro, enquanto que para a comparação de EF-1 e pesquisa qualitativa de gordura fecal, a EF-1 foi considerada o teste de referência.

A análise de impacto orçamentário da possível incorporação do teste de EF-1 para pacientes com suspeita de IPE, para o cenário alternativo 1, gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.938.191 e para o cenário alternativo 2 observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 41.296.364 em cinco anos da análise. Similarmente, ao aplicar o fator de correção de 2,8, para o cenário alternativo 1, o teste da EF-1 para pacientes com suspeita de IPE gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.559.136, enquanto para o cenário alternativo 2, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 40.462.489 em cinco anos da análise. Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas demonstram que o parâmetro com maior influência no custo acumulado em cinco anos foi o custo do teste da EF-1; no entanto, permanece demonstrando incremento de custo ao sistema.

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas, sendo elas: ausência de dados epidemiológicos para validação da população elegível; variação substancial no número de exames realizados entre os anos de 2017 e 2020, diminuindo o tempo de análise para cálculo da demanda aferida; a aceitabilidade dos pacientes aos testes pode ser diferente a depender da alternativa, no entanto não foi possível adicionar este parâmetro ao modelo, devido à ausência desta evidência; e ausência de literatura para estimativa da taxa de difusão.

Por fim, não foram identificadas recomendações da EF-1 para diagnóstico de IPE em agências internacionais, mas publicações da Sociedade Americana e da Sociedade do Reino Unido, trazem recomendações da EF-1 para diagnóstico de IPE.

## **14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 134<sup>a</sup> Reunião da Conitec realizada no dia 04 de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação do uso da elastase-1 fecal para diagnóstico de IPE, visto que é um teste mais específico que os comparadores para identificação da insuficiência pancreática e pode direcionar melhor a conduta terapêutica.

## 15. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 88/2024 foi realizada entre os dias 22/11/2024 e 11/12/2025. Foram recebidas 13 contribuições no período estipulado e por meio do site da Conitec. Nenhum anexo foi incluído.

O formulário de contribuições é composto por cinco blocos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Estudos econômicos.

Incialmente, as características dos participantes foram quantificadas e agrupadas, em seguida as contribuições foram qualitativamente analisadas, 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 ([https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/contribuições/2024/CP\\_CONITEC\\_088\\_2024\\_ATS\\_Testo.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/contribuições/2024/CP_CONITEC_088_2024_ATS_Testo.pdf)).

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 88/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo<sup>®</sup>.

### 15.1 Características da consulta pública e dos participantes

No contexto da CP nº 88/2024, foram recebidas 13 contribuições, sendo a maioria delas enviadas por profissionais de saúde (7). A maior parte dos participantes declarou-se como mulher cisgênero (11), parda (11), com idade entre 25 e 39 anos (6) e de 40 a 59 anos (6) e residente na região Sudeste (7) (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 88/2024 - Teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, novembro e dezembro de 2024, Brasil (n=13).

| Variáveis                                      | n  |
|--|----|
| <b>Sexo</b>                                    |    |
| Homem cisgênero                                | 2  |
| Mulher cisgênero                               | 11 |
| <b>Cor ou Etnia</b>                            |    |
| Branco   | 11 |
| Pardo  | 2  |
| <b>Faixa etária</b>                            |    |
| 25-39  | 6  |
| 40-59  | 6  |
| 60 em diante                                   | 1  |
| <b>Região</b>                                  |    |
| Nordeste                                       | 2  |
| Sul  | 3  |
| Sudeste  | 7  |
| Centro-Oeste                                   | 1  |
| <b>Contribuição por segmento</b>               |    |
| Paciente                                       | 3  |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente        | 2  |
| Profissional de saúde                          | 7  |
| Interessado no tema                            | 1  |
| <b>Opinião sobre a recomendação preliminar</b> |    |
| Eu acho que deve ser incorporado no SUS        | 13 |
| <b>Experiência com a tecnologia</b>            |    |
| Sim, como profissional de saúde                | 7  |
| Sim, como paciente                             | 3  |
| Sim, como cuidador ou responsável              | 3  |

**Fonte:** Consulta Pública nº 88/2024, Conitec.

## 15.2 Considerações sobre a recomendação preliminar

Treze respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação das tecnologias avaliadas, logo, também concordaram com a recomendação preliminar da Conitec.

No que concerne a essa temática, foram destacados o acesso – tanto ao procedimento em avaliação, quanto ao tratamento e a informações sobre sua condição de saúde, somando-se a isso a sua aceitação atual em diversos estados do país para ratificar o diagnóstico de IPE –, assim como a possibilidade de detecção precoce da IPE, cujas consequências seriam a antecipação do tratamento e a prevenção do avanço da doença. Mencionaram-se ainda a efetividade e a comodidade para realização do procedimento em tela (**Quadro 11**).

**Quadro 11.** Argumentos favoráveis à incorporação do teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina.

| Argumentos              |                               | Trechos ilustrativos   |
|-------------------------|-------------------------------|--|
| <b>Acesso</b>           | <b>Disponibilidade no SUS</b> | “É de extrema importância, não apenas para mim, mas para outras pessoas, que esse exame seja incorporado no SUS, pois trata-se de um exame caro (...)" (Paciente)  |
|                         | <b>Aceitação estadual</b>     | “Facilitaria muito, pois em vários estados do país já aceita o exame de elastase como método diagnóstico (...)" (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)  |
|                         | <b>Tratamento</b>             | “A dosagem de elastase fecal poderia contribuir muito para melhorar o rendimento diagnóstico na IEP e permitir o acesso a suplementação enzimática dos pacientes que muito necessitam desta terapia." (Profissional de saúde)  |
|                         | <b>Informação</b>             | “É de grande urgência a incorporação da Elastase Fecal no SUS, pois muitos pacientes não têm acesso à informação sobre um problema de saúde tão grave que é as doenças pancreáticas, inclusive sirvo de exemplo, passei 8 anos sem diagnóstico preciso pois não tinha o auxílio e as informações necessárias, só depois do exame feito de forma particular, que comecei um tratamento específico e adequado." (Paciente) |
|                         |                               | “Esse exame é de extrema importância para detectar se o paciente tem ou não insuficiência pancreática exócrina, pois foi através desse exame que eu descobri o motivo das dores que persistiam no momento da alimentação." (Paciente)  |
| <b>Detecção precoce</b> |                               | “A elastase fecal irá aumentar a detecção precoce dos pacientes que possuem fatores de risco para a IPE, contribuindo de forma significativa para um início do tratamento de forma mais precoce, reduzindo assim as consequências nutricionais das doenças pancreáticas." (Profissional de saúde)  |
| <b>Efetividade</b>      |                               | “Melhor exame para diagnóstico [de] IPE." (Profissional de saúde)  |
| <b>Comodidade</b>       |                               | “(...) Seria mais efetivo e confortável para os pacientes e também para os cuidadores de pacientes." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)   |

**Fonte:** Consulta Pública nº 88/2024, Conitec.

### 15.3 Considerações para o tópico de experiência com a tecnologia

Todos os participantes afirmaram possuir experiência prévia com o teste da elastase-1 fecal: sete na qualidade de profissional de saúde, três como pacientes, três enquanto familiares, amigos ou cuidadores.

No que diz respeito aos seus efeitos positivos e facilidades, destacaram-se os seguintes aspectos: facilidade do procedimento, ganhos de qualidade de vida, possibilidade de detecção precoce da IPE e de ter acesso ao tratamento adequado, rapidez do resultado e acurácia do procedimento. Quanto a este último fator, é digna de nota a não influência do resultado devido à realização prévia de reposição enzimática.

Já entre os efeitos negativos e dificuldades, foi referida a dificuldade atual de acesso ao teste. Além disso, dois participantes afirmaram não haver efeitos negativos ou dificuldades relacionadas à tecnologia em avaliação.

**Quadro 12.** Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada.

| Efeitos                          | Categorias temáticas | Trechos ilustrativos  |
|----------------------------------|----------------------|---|
| Efeitos positivos e facilidades  | Facilidade de uso    | “(...) uma amostra isolada de fezes pode permanecer estável por alguns dias antes de ser enviada para o laboratório, facilitando muito o procedimento.” (Profissional de saúde)   |
|                                  | Qualidade de vida    | “Diagnóstico preciso de Pancreatite crônica com 30% de insuficiência pancreática exócrina, fazendo uso de pancreatina, melhorando 80% de qualidade de vida através do diagnóstico e medicação.” (Paciente)  |
|                                  | Rapidez do resultado | “Como resultado positivo, ao realizar esse exame, foi possível identificar que eu estava com insuficiência pancreática exócrina. Com isso, pude iniciar o tratamento rapidamente, já que o resultado foi disponibilizado em pouco tempo.” (Paciente)  |
|                                  | Detecção precoce     | “A elastase fecal é capaz de identificar a insuficiência pancreática exócrina no início, o que auxilia no rápido início do tratamento com pancreatina, evitando maior morbidade secundário a diarreia disabortiva.” (Profissional de saúde)   |
|                                  | Acesso ao tratamento | “A partir do resultado do exame de elastase fecal, é possível pelo PCDT, liberação de pancreatina para pacientes portadores de Insuficiência Exócrina Pancreática” (Profissional de saúde)  |
|                                  | Acurácia             | “Embora não tenhamos um padrão ouro laboratorial para o diagnóstico de insuficiência exócrina pancreática, a elastase fecal é a mais utilizada no mundo inteiro para esta finalidade por apresentar uma boa correlação/acurácia no contexto de IPE moderada a grave.” (Profissional de saúde)   |
|                                  |                      | “A elastase fecal é um exame extremamente útil no diagnóstico da insuficiência exócrina do pâncreas, já que seus níveis nas fezes se correlacionam diretamente com os níveis de enzimas que são produzidas por este órgão. Além disso, seus níveis não sofrem influência de uma eventual reposição enzimática.” (Profissional de saúde) |
| Efeitos negativos e dificuldades | Acesso               | “Exame de elastase diagnosticou no início da doença mas tivemos que fazer o Sudam para que a secretaria de saúde aceitasse.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)  |

**Fonte:** Consulta Pública nº 88/2024, Conitec.

## 15.4 Considerações para o tópico de experiência com outras tecnologias

Os participantes também mencionaram outros medicamentos e procedimentos com os quais tiveram experiência. São eles: pancreatina, dosagem qualitativa de gordura fecal (Sudam III), dosagem quantitativa de gordura fecal, glicosímetro e insulina. Na **Figura 7**, é possível observar uma representação da frequência de menções a tais tecnologias, o que demonstra certo destaque da pancreatina e do uso de dosagem qualitativa de gordura fecal com Sudam III.



# **insulina** **pancreatina** **Sudam III** dosagem quantitativa de gordura fecal **glicosímetro**

**Figura 7.** Frequência de outras tecnologias citadas pelos participantes.

**Fonte:** Consulta Pública nº 88/2024, Conitec.

Acerca dos efeitos positivos de outras tecnologias, destacou-se a efetividade da pancreatina, sobretudo no que tange à melhora de sintomas como dor e diarreia, à estabilidade dos resultados de exames, à diminuição das internações e ao incremento da qualidade de vida. Além disso, foi referida a melhora da obtenção de diagnóstico da IPE com o advento das dosagens quantitativa e qualitativa de gordura fecal com Sudam III (**Quadro 13**). Um participante referiu ausência de efeitos positivos de outras tecnologias.

**Quadro 13.** Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos relacionados a outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o diagnóstico ou tratamento da insuficiência pancreática exócrina.

| Tecnologias                                      | Argumentos  |                        | Trechos ilustrativos  |
|--|-------------|------------------------|---|
| Pancreatina                                      | Efetividade | Dor                    | “Melhora da dor, melhora da diarreia.”<br>(Profissional de saúde)                                   |
|  |             | Diarreia               |   |
|  |             | Desospitalização       |   |
|  |             | Estabilidade de exames |   |
|  |             | Qualidade de vida      |   |
| Dosagem qualitativa de gordura fecal (Sudam III) | Acurácia    |                        | “Aumento da acurácia no diagnóstico da insuficiência exócrina do pâncreas.” (Profissional de saúde) |
| Dosagem quantitativa de gordura fecal            |             |                        |   |

**Fonte:** Consulta Pública nº 88/2024, Conitec.

Em termos de efeitos negativos, os respondentes mencionaram a dificuldade de acesso à pancreatina, seja pelo seu alto custo, seja pela necessidade de ter a IPE diagnosticada por meio do exame de dosagem de gordura fecal. Com relação à dosagem qualitativa de gordura fecal com Sudam III, foram elencados os seguintes aspectos: dificuldade de acesso ao tratamento para IPE, impossibilidade de detecção precoce da doença, dificuldade de realização do exame, bem como a sua pouca sensibilidade/especificidade. Aludiu-se ainda à inviabilidade prática de uso da dosagem quantitativa de gordura fecal devido à dificuldade inerente ao procedimento (**Quadro 14**).

**Quadro 14.** Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos negativos relacionados a outras tecnologias citadas pelos respondentes para o diagnóstico ou tratamento da insuficiência pancreática exócrina.

| Tecnologias                                       | Argumentos                            |  | Trechos ilustrativos   |
|---|---------------------------------------|--|--|
| Pancreatina                                       | Acesso                                | Custo<br>Necessidade de dosagem de gordura fecal | “Preço, dificuldade em obter pelo SUS pela necessidade de ter exame presença gordura fecal.” (Profissional de saúde)   |
| Dosagens qualitativa de gordura fecal (Sudam III) | Acesso ao tratamento                  |  | “Muitos pacientes que muito evidentemente apresentam clinicamente IPE e que necessitam de receber suplementação de pancreatina, apresentam resultados falso-negativos nos testes de gordura fecal qualitativa (Sudam III) e acabam por não ter acesso ao tratamento, de forma que sua qualidade de vida e estado nutricional não melhoram ou, mesmo, deterioram ainda mais.” (Profissional de saúde) |
|   | Sem detecção precoce                  |  | “(...) não faz diagnóstico no início da doença.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)   |
|   | Dificuldade de realização             |  | “Para mim o exame Sudam III é ultrapassado e ruim de fazer (...)” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)  |
|   | Baixa sensibilidade ou especificidade |  | “(...) a dosagem qualitativa de gordura fecal (Sudam III) não é sensível e nem específica e muito observador dependente.” (Profissional de saúde)  |
| Dosagem quantitativa de gordura fecal             | Inviabilidade prática                 |  | “(...)enquanto a dosagem quantitativa de gordura fecal é virtualmente inviável de ser realizada na prática clínica por suas características de coleta e armazenamento de fezes durante 3 dias consecutivos, além de exigir uma sobrecarga de ingestão de gordura (100 g/dia) durante 5 dias.” (Profissional de saúde)  |

**Fonte:** Consulta Pública nº 88/2024, Conitec.

Dois participantes fizeram menção à ausência de efeitos negativos, sendo que um não fez referência à nenhuma tecnologia em especial e o outro citou a pancreatina.

Diante do exposto, é possível afirmar que a incorporação do teste da elastase-1 fecal foi defendida pelos respondentes, que afirmaram a sua acurácia e a importância de ter acesso a essa tecnologia, com fins a também obter tratamento – se possível, precocemente – e aporte informacional adequado no que se refere a essa condição de saúde. Além disso, foram ressaltados fatores como a maior facilidade de realização desse procedimento em detrimento de outras ferramentas diagnósticas já disponíveis no SUS, cujo uso é tido por alguns respondentes como mais difícil e seus resultados como menos precisos.

## 15.5 Considerações para o tópico de evidências científicas

Um paciente e um profissional de saúde enviaram contribuições para o bloco de evidências clínicas, porém, após análise, verificou-se tratar de contribuições de experiência.

## **15.6 Considerações para o tópico de estudos econômicos**

Um paciente enviou uma contribuição para o tópico de estudos econômicos, que após análise foi considerada contribuição de opinião.

## **16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 137ª Reunião Ordinária, no dia 20 de fevereiro de 2025, deliberaram, por unanimidade, recomendar favoravelmente à ampliação do uso da elastase-1 fecal para diagnóstico de IPE. A decisão mantém o posicionamento previamente estabelecido, reconhecendo que se trata de um teste útil para o diagnóstico da IPE e que pode contribuir para a definição da conduta terapêutica. Outrora, considerou-se que o teste oferece maior comodidade ao paciente na sua realização, especialmente quando comparado ao teste de gordura fecal de 72 horas. Por fim, não houve novas contribuições que pudessem alterar os dados iniciais. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 984/2025.

## **17. DECISÃO FINAL**

### **PORTRARIA SECTICS/MS Nº 25, DE 12 DE MAIO DE 2025**

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina. Ref.: 25000.141710/2024-03.

A SECRETÁRIA 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 teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina.

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.

**FERNANDA DE NEGRI**

## REFERÊNCIAS

1. Kadaj-Lipka Roland and Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* [Internet]. 2020;15(4):289–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2020.101556>
2. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;129–39.
3. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas—its functions, disorders, and physiological impact on the mammals' organism. *Front Physiol.* 2022;317.
4. Hart PA, Conwell DL. Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):49.
5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175–84.
6. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000643.
7. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Med* [Internet]. 2017 Feb 10 [cited 2024 Feb 5];15(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5301368/](https://doi.org/10.1186/s12881-017-0444-0)
8. BRASIL. Ministério da Saúde S de A à Saúde. Portaria n. 112, de 04 de fevereiro de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 25, de 5 de fevereiro de 2016, Seção 1, página 95.. 2016;
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 16]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes->
10. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, Geboes K, Peeters M, Topal B, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open.* 2022;7(1):100386.
11. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MGT, Sutton R, Neoptolemos JP, et al. Partial Pancreatic Resection for Pancreatic Malignancy Is Associated with Sustained Pancreatic Exocrine Failure and Reduced Quality of Life: A Prospective Study. *Pancreatology.* 2011 Dec 1;11(6):535–45.
12. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeProduto=elastase>

13. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
14. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
15. TabelaPregao.452020.155902 [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://preguinho.ifrn.edu.br/?uasg=155902&pregao=452020>
16. PREFEITURA MUNICIPAL DE JATAÍ. Rua Itarumã, 355-St. Santa Maria-Jataí-GO AVISOS PREFEITURA MUNICIPAL DE JATAÍ-GO SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE AVISO DE LICITAÇÃO PREGÃO PRESENCIAL N° 008/2023 SMS. [cited 2024 Jan 31]; Available from: [www.jatai.go.gov.br](http://www.jatai.go.gov.br)
17. Chowdhury SD, Kurien RT, Ramachandran A, Joseph AJ, Simon EG, Dutta AK, et al. Pancreatic exocrine insufficiency: Comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. Indian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Oct 25];35(6):441–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-016-0714-4>
18. González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: 13C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. Pancreatology. 2017 Jul 1;17(4):580–5.
19. Hahn JU, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. Pancreas [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Oct 25];36(3):274–8. Available from: [https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2008/04000/low\\_fecal\\_elastase\\_1\\_levels\\_do\\_not\\_indicate.8.aspx](https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2008/04000/low_fecal_elastase_1_levels_do_not_indicate.8.aspx)
20. Widodo AD, Timan IS, Bardosono S, Siagian M, Winarta W, Prasetyo D, et al. Poor diagnostic values of stool analysis and steatocrit test in detecting exocrine pancreatic insufficiency. Medical Journal of Indonesia [Internet]. 2019 Aug 9 [cited 2023 Oct 25];28(2):154–61. Available from: <https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/1690/1509>
21. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency – Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Oct 25];16(8):1220. Available from: [/pmc/articles/PMC6402774/](https://pmc/articles/PMC6402774/)
22. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. Semin Nucl Med. 1978 Oct 1;8(4):283–98.
23. Polo T, Miot HA. Aplicações da curva ROC em estudos clínicos e experimentais. J Vasc Bras [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 18];19. Available from: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200186>

24. Ministério da Saúde. BRASIL. PORTARIA Nº 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Brasil; 2016 p. 13.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2022 Nov 16]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde de Gestão e Inovação em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia 1 ed, 1 reimpr – Brasília: Ministério da Saúde. 2012;
27. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 2]. p. 106. Available from: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211124\\_Relatorio\\_Teste\\_Elastase\\_Pancreatica\\_Fecal\\_Fibrose\\_Cistica\\_CP105.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211124_Relatorio_Teste_Elastase_Pancreatica_Fecal_Fibrose_Cistica_CP105.pdf)
29. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
30. CADTH | CADTH [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.cadth.ca/>
31. Australian Government Department of Health: Medical Services Advisory Committee [Internet]. [cited 2022 Nov 8]. Available from: <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=&collection=health&profile=msac&Submit=Search>
32. SMC | Scottish Medicines Consortium [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
33. Overview | Cystic fibrosis: diagnosis and management | Guidance | NICE.
34. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Mar 20];165(5):1292–301. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508523047807/fulltext>
35. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. BMJ Open Gastroenterol [Internet]. 2021 Jun

1 [cited 2024 Mar 20];8(1):e000643. Available from:  
<https://bmjopengastro.bmj.com/content/8/1/e000643>

## **MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS**

### **Parecer Técnico-Científico**

**Teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de Insuficiência Pancreática Exócrina**

Brasília - DF

2024

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este parecer técnico-científico (PTC) se refere à avaliação da proposta de incorporação do teste de elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em comparação aos testes disponíveis (dosagem da gordura fecal de 72h e pesquisa qualitativa de gordura fecal com a coloração de Sudan III) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandado pela Sectics. O PTC foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Insuficiência Pancreática Exócrina.

## **2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE**

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/Pergunta:** Qual a acurácia diagnóstica da elastase-1 fecal para o diagnóstico de indivíduos com IPE com ou sem esteatorreia, comparado a dosagem de gordura fecal ou pesquisa qualitativa de gordura fecal?

**População-alvo:** Pacientes com suspeita de Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE)

**Tecnologia:** Teste da elastase-1 fecal (EF-1)

**Comparador:** Dosagem da gordura fecal de 72h e pesquisa qualitativa de gordura fecal (com a coloração de Sudan III)

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Para seleção das evidências clínicas foi conduzida uma revisão sistemática da literatura buscando revisões sistemáticas e estudos comparativos de acurácia diagnóstica. Os desfechos de interesse foram acurácia diagnóstica (expressa como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo [VPP] e valor preditivo negativo [VPN]). As buscas eletrônicas foram realizadas em 05 de agosto de 2023 nas bases de dados PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane Library, sem restrição de data e idioma. Para síntese e análise dos dados primários, meta-análises foram realizadas sempre que os dados necessários estivessem disponíveis. O risco de viés dos estudos de acurácia diagnóstica foi avaliado pela ferramenta QUADAS-2 e a qualidade metodológica das revisões sistemáticas, pelo AMSTAR-2. A certeza da evidência foi graduada pelo sistema GRADE para acurácia diagnóstica.

**Síntese das evidências:** Foram recuperados seis estudos, sendo uma revisão sistemática com meta-análise e cinco estudos observacionais de acurácia diagnóstica. Por meio das meta-análises elaboradas nesse relatório, as medidas sumárias para sensibilidade e especificidade relativas para a comparação entre EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas foram de 69,0% e 57,0%, respectivamente. Para os desfechos secundários, os estudos primários demonstraram VPP variando entre 51,7% e 83,60% e VPN variando de 25,0% a 96,0. Além disso, todos os estudos apresentam algum domínio com risco de viés incerto.

**Certeza da evidência:** A certeza da evidência (GRADE) considerada foi moderada e baixa para sensibilidade e especificidade, respectivamente, para a comparação de EF-1 e dosagem de gordura de 72h devido ao alto risco de viés dos estudos e à heterogeneidade observada na meta-análise. Ademais, a certeza da evidência foi graduada com baixa para ambos os desfechos para a comparação de gordura fecal qualitativa e EF-1, sendo adicionada às justificativas anteriores, a imprecisão ao desfecho de sensibilidade.

## 4. CONTEXTO

### a. Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre acurácia diagnóstica do teste de EF-1 para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina visando sua incorporação no SUS. Neste parecer, a acurácia diagnóstica do teste de EF-1 foi avaliada comparativamente às técnicas de dosagem da gordura fecal de 72h e pesquisa qualitativa de gordura fecal com a coloração de Sudan III, alternativas essas, recomendadas no PCDT vigente.

### b. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de revisão e atualização do PCDT da IPE, em reunião de validação de pergunta de pesquisa realizada em 22 de junho de 2023, estando presentes metodologistas, grupo gestor e especialistas da área.

## 5. MÉTODO

Para a elaboração do presente documento observaram-se as recomendações para a elaboração de PTC e revisões sistemáticas preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (1–3), Colaboração Cochrane (4) e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (5).

### a. Pergunta de pesquisa

Com o objetivo de nortear a busca da literatura, foi formulada uma pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PIROS (população, teste índice, teste de referência, desfechos e desenho do estudo), no Quadro 1.

**Quadro 01.** Pergunta PIROS (população, teste índice, teste de referência, “outcomes” [desfechos], desenhos de estudos).

|   |   |
|---|---|
| P | Indivíduos com suspeita insuficiência pancreática exócrina (com ou sem esteatorreia)  |
| I | Teste de elastase-1 fecal   |
| R | Dosagem da gordura fecal de 72h;<br>Pesquisa qualitativa de gordura fecal (com a coloração de Sudan III).   |
| O | Primários (críticos): <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilidade;</li><li>• Especificidade.</li></ul> Secundários (importantes): <ul style="list-style-type: none"><li>• Valor preditivo negativo;</li><li>• Valor preditivo positivo.</li></ul> |
| S | Revisão sistemática de estudos comparativos de acurácia diagnóstica; estudo primários (ensaios clínicos randomizados e observacionais) de acurácia diagnóstica comparativos.  |

Fonte: Elaboração própria.

Partindo-se da estratégia PIROS elaborou-se a seguinte questão de pesquisa: “Qual a acurácia diagnóstica da elastase-1 fecal para o diagnóstico de indivíduos com IPE com ou sem esteatorreia, comparado a dosagem de gordura fecal ou pesquisa qualitativa de gordura fecal?”

### *População*

A população elegível foi de indivíduos com suspeita de IPE, que poderiam ser saudáveis, com pancreatite crônica, diabetes mellitus tipo 1, neoplasias ou outra condição clínica.

Não foram considerados elegíveis indivíduos com fibrose cística e suspeita de IPE, uma vez que a IPE nesses pacientes é tratada no PCDT específico da condição (6).

### *Teste índice*

O teste índice foi a dosagem de EF-1, que utiliza o método imunoenzimático (ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)), baseado na reação antígeno-anticorpo, que é detectado através de reações imunoenzimáticas.

O limite inferior de detecção do ELISA para EF-1 é 15 µg/g, sendo que um resultado de elastase de >200 µg/g de fezes é considerado como função exócrina pancreática normal (7).

Valores entre 100 µg/g e <200 µg/g são considerados insuficiência pancreática exócrina leve a moderada, enquanto valores <100 µg/g como insuficiência pancreática exócrina grave.

Dois diferentes testes para EF-1, o teste monoclonal ScheboTech® e o teste policlonal Bioserv Diagnostics®, foram identificados durante a realização deste PTC. O teste monoclonal ScheboTech® é uma placa de ELISA revestida com um anticorpo monoclonal que reconhece apenas a elastase pancreática humana. O limite de detecção do teste são concentrações de 15 a 500 µg/g de fezes (8). O teste de Elastase ELISA da BioServ Diagnostics é um teste imunológico de enzima de fase sólida, com base na técnica de duplo sanduíche, com aplicação de dois anticorpos policloniais que reconhecem vários epítópos diferentes em sequências peptídicas da elastase do pâncreas humanos. O limite de detecção, foi determinado como 5,5 mg/g de fezes. Mesmo com um intervalo de confiança de 99,9%, o limite de detecção permanece inferior a 10 mg/g de fezes (9).

### *Teste referência*

A dosagem de gordura fecal de 72 horas para estimativa de gordura fecal é considerada um teste indireto padrão ouro para estimativa de IPE. No entanto, a execução do teste é complicada tanto para os pacientes como para o profissional da saúde responsável pela sua determinação em ambiente laboratorial. É necessário que o paciente faça dieta rica em gordura (100 g por dia) e colete todas as fezes produzidas nas últimas 72 horas do período de estudo (10).

Segundo o método de Van der Kamer, a IPE é diagnosticada se a gordura nas fezes for >18 g em uma coleta de fezes de 72 horas (11).

Por outro lado, a análise de fezes é um método alternativo que pode ser realizado para detectar má digestão, um dos sinais clínicos da IPE. É considerado um teste conveniente, barato e pode ser realizado em áreas remotas com recursos limitados, pois requer apenas um reagente de rotina, o Sudan III, que está disponível até mesmo em pequenos laboratórios (12).

## Desfechos

Para este PTC, foram elencados a priori, na reunião de escopo, quatro desfechos de interesse: sensibilidade e especificidade (elencados como desfechos primários); valor preditivo negativo (VPN) e valor preditivo positivo (VPP) como desfechos secundários.

A definição de cada um dos desfechos é apresentada a seguir:

### Primários (críticos):

Sensibilidade (S): capacidade de um teste ser positivo para a doença, nas pessoas que realmente são doentes (equação 1);

Especificidade (E): capacidade de um teste ser negativo nos indivíduos que não apresentam a doença (equação 2).

$$S = VP / (VP+FN) \quad (1)$$

$$E = VN / (FP + VN) \quad (2)$$

Sendo que:

Verdadeiros positivos (VP): casos de doença identificados pelo teste índice e pelo teste de referência;

Verdadeiros negativos (VN): não casos de doença identificados pelo teste índice e pelo teste de referência;

Falsos positivos (FP): casos de doença classificados erroneamente pelo teste índice; e

Falsos negativos (FN): não casos de doença classificados erroneamente pelo teste índice.

**Tabela 5.** Tabela de contingência 2 x 2 para avaliação da relação teste-doença.

| INTERPRETAÇÃO |  | TESTE DE REFERÊNCIA |            |
|---------------|--|---------------------|------------|
| TESTE ÍNDICE  |  | Doente              | Não doente |
| Positivo      |  | VP                  | FP         |
| Negativo      |  | FN                  | VN         |

Fonte: elaboração própria.

### Secundários (importantes):

Valor preditivo positivo (VPP): probabilidade da presença da doença quando o teste é positivo (equação 3);

Valor preditivo negativo (VPN): probabilidade de ausência da doença quando o teste é negativo (equação 4);

$$VPP = VP / (VP+FP) \quad (3)$$

$$VPN = VN / (FN + VN) \quad (4)$$

### *Tipos de estudos*

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de acurácia diagnóstica e estudos primários de acurácia diagnóstica (ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso-controle e estudo transversal).

As revisões sistemáticas poderiam ser utilizadas como fonte de dados para acesso aos estudos originais incluídos nestas.

### **b. Critérios de elegibilidade**

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PIROS (disposto no Quadro 5), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados retrospectivos entre dois ou mais estudos independentes;
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Estudos que avaliavam a dosagem de gordura fecal em apenas 24 horas;
- Estudos que avaliaram apenas uma métrica de acurácia (especificidade ou sensibilidade);
- Estudos que incluíram apenas pacientes com fibrose cística;
- Estudos que não especificaram a população incluída;
- Estudos que não apresentaram dados comparativos do teste índice e, ao menos, um dos testes de referência.

### **c. Fonte de informações e estratégia de busca**

Com base na pergunta PIROS estruturada acima, foi realizada uma busca em 05 de agosto de 2023 e atualizada em 26 de setembro de 2024. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: Medline/PubMed Central (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), EMBASE (<https://www.embase.com>) e CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (<http://www.cochranelibrary.com>). Não houve restrições com relação à data de publicação. Os descritores utilizados referentes à condição clínica dos pacientes (insuficiência pancreática exócrina) e ao teste índice (teste de elastase-1 fecal) e seus respectivos sinônimos foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados, conforme demonstra o Quadro 2.

Na busca pela melhor evidência disponível, os autores deste PTC estabeleceram previamente que para os estudos selecionados após a leitura na íntegra haveria investigação das referências destes para a inclusão de forma manual de publicações adicionais.

**Quadro 02.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas

| Fonte de dados | Estratégia de busca  | N. Total |
|----------------|--|----------|
| PubMed         | #1 (exocrine pancreatic insufficiency[MeSH Terms]) OR ("Exocrine Pancreatic Insufficiencies"[Title/Abstract]) OR ("Insufficiencies, Exocrine Pancreatic"[Title/Abstract]) OR ("Insufficiency, Exocrine Pancreatic"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Insufficiencies, Exocrine"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Insufficiency, Exocrine"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Insufficiency"[Title/Abstract]) OR ("Insufficiencies, Pancreatic"[Title/Abstract]) OR ("Insufficiency, Pancreatic"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Insufficiencies"[Title/Abstract]) OR ("pancreatic function"[Title/Abstract]) OR (exocrine[Title/Abstract] AND pancreatic[Title/Abstract] AND function[Title/Abstract]) OR ("pancreas function"[Title/Abstract]) OR ("pancreas dysfunction"[Title/Abstract]) OR (exocrine[Title/Abstract] AND pancreatic[Title/Abstract] AND insufficien*[Title/Abstract]) OR (EPI[Title/Abstract]) OR (chronic pancreatitis[MeSH Terms]) OR ("chronic pancreatitis"[Title/Abstract]) – 54.294<br>#2 ("fecal elastase"[Title/Abstract]) OR ("faecal elastase"[Title/Abstract]) OR (FE-1[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic elastase"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic elastase"[MeSH Terms]) OR ("Elastase, Pancreatic"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Elastase I"[Title/Abstract]) OR ("Elastase I, Pancreatic"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatopeptidase"[Title/Abstract]) OR ("Elastase I"[Title/Abstract]) OR ("Elastase"[Title/Abstract]) – 23.146<br>#3 (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity [MeSH Terms] OR specificity[Title/Abstract] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) - 7.009.766<br>#1 AND #2 AND #3 - 491 | 491      |
| Embase         | #1 'pancreatic insufficiency'/exp OR 'pancreatic insufficiency' OR 'pancreatic function'/exp OR 'pancreatic function' OR 'pancreas dysfunction'/exp OR 'pancreas dysfunction' OR 'pancreas function'/exp OR 'pancreas function' OR 'chronic pancreatitis'/exp OR 'chronic pancreatitis' OR ('exocrine'/exp OR 'exocrine') AND pancreatic AND insufficien*) OR 'pancreatic insufficiency':ti,ab OR 'pancreatic function':ti,ab OR 'pancreas function':ti,ab OR 'pancreas dysfunction':ti,ab OR (exocrine:ti,ab AND pancreatic:ti,ab AND insufficien*:ti,ab) OR epi:ti,ab OR 'chronic pancreatitis':ti,ab OR 'exocrine pancreas insufficiency':ti,ab OR 'pancreas exocrine insufficiency':ti,ab OR 'pancreatic exocrine insufficiency':ti,ab OR 'exocrine pancreatic insufficiency':ti,ab – 97.573<br>#2 'fecal elastase':ti,ab OR 'faecal elastase':ti,ab OR 'fe 1':ti,ab OR 'pancreatic elastase':ti,ab – 4.618<br>#3 'sensitivity and specificity'/exp OR 'diagnostic test'/exp OR sensitiv*:ab,ti OR specificity:ab,ti OR diagnose:ab,ti OR diagnosed:ab,ti OR diagnoses:ab,ti OR diagnosing:ab,ti OR diagnosis:ab,ti OR diagnostic:ab,ti – 7.796.260<br>#4 - #1 AND #2 AND #3 – 912<br>#4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) - 601   | 601      |
| CENTRAL        | #1 Title, abstract, Keywords: "pancreatic insufficiency" OR "pancreatic function" OR "pancreas function" OR "pancreas dysfunction" OR (exocrine AND pancreatic AND insufficien*) OR EPI OR "chronic pancreatitis"<br>#2 Title, abstract, Keywords: "fecal elastase" OR "faecal elastase" OR FE-1 OR "pancreatic elastase"<br>#1 AND #2 - 76  | 76       |

Fonte: elaboração própria.

#### **d. Seleção de estudos**

As etapas de busca, seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas por um pesquisador. Em caso de dúvidas, um segundo pesquisador foi consultado. Após a seleção dos estudos nas bases de dados, as referências dos estudos selecionados foram checadas para potenciais estudos não captados pelos termos de busca utilizados ou pelas bases consultadas.

Os artigos acessados na busca foram incluídos no aplicativo da web Rayyan (13), onde foi realizada a avaliação de duplicatas entre as bases de dados acessadas e todo processo de triagem (leitura de títulos e resumos) seguindo os critérios de elegibilidade acima propostos. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade.

#### **E. Avaliação do risco de viés e avaliação da certeza da evidência**

A avaliação do risco de viés dos estudos primários foi feita por meio da ferramenta QUADAS-2 (14). O QUADAS-2 é a ferramenta recomendada para avaliar risco de viés em estudos primários de acurácia diagnóstica. O QUADAS-2, consiste em quatro domínios principais: seleção de paciente, teste de índice, padrão de referência e fluxo e tempo.

As revisões sistemáticas foram avaliadas através do AMSTAR 2 *checklist - Quality Assessment for Systematic Reviews*, uma ferramenta composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A qualidade metodológica é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa (15).

A avaliação da certeza da evidência por desfecho foi realizada utilizando-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (16) para estudos de acurácia diagnóstica utilizando a ferramenta GRADEpro ([gradepro.org](http://gradepro.org)). Os desfechos foram graduados em alta, moderada, baixa ou muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da certeza (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

#### **f. Extração de dados**

A extração de dados foi realizada por único avaliador e revisada por um segundo, usando planilha do software Microsoft Office Excel® padronizada e elaborada para esta revisão. Foram extraídas as características dos estudos e dos testes utilizados (ano da publicação, tipo de estudo, financiamento, detalhes dos testes utilizados para estadiamento); características da população avaliada (tamanho amostral, sexo, idade média) e resultados reportados.

Na impossibilidade de realização de meta-análises devido à elevada heterogeneidade ou ausência de dados, uma síntese descritiva dos resultados encontrados foi realizada com a apresentação de tabelas incluindo os resultados reportados em cada estudo.

## **g. Síntese e análise dos dados**

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos e uma descrição narrativa dos resultados encontrados com estatística descritiva foram elaboradas para sintetizar as evidências.

Para a comparação de EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas, a síntese e análise dos dados foi feita por meta-análises conduzidas no *MetaDisc (a software for meta-analysis of test accuracy data)* (17) considerando os parâmetros de acurácia (verdadeiros e falsos). Para condução das meta-análises, previamente a avaliação de homogeneidade foi realizada por meio da comparação do acrônimo PIROS de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população e características dos testes), uma vez que a estatística do  $I^2$  não é recomendada para quantificar heterogeneidade de sensibilidade e especificidade, sendo, portanto, reportada neste PTC somente devido a disponibilização por parte software, mas não podendo ser interpretada como um limiar de similaridade (18). Assim, a análise qualitativa das características dos estudos, testes e participantes, bem como análise visual dos gráficos foram consideradas para complementar a discussão de heterogeneidade (19).

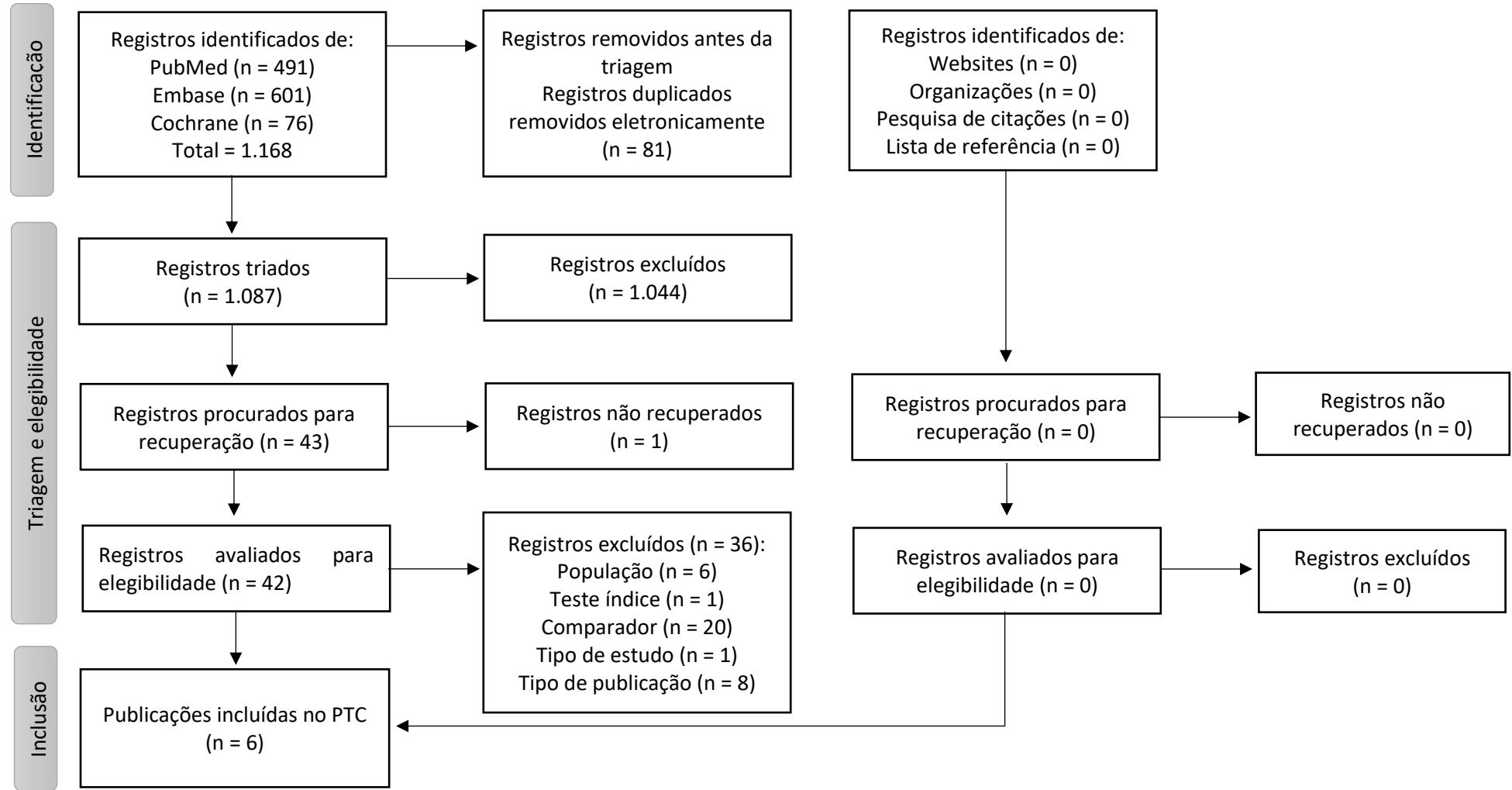
Análises de sensibilidade, utilizando a metodologia de subgrupo, foram previstas considerando a disponibilização dos dados pelos estudos para diferentes populações, testes e limiares de detecção da elastase-1 fecal.

Os resultados foram apresentados por curvas *summary receiver operating characteristic* (SROC), gráficos de floresta e tabelas.

## **6. RESULTADOS**

### **a. Estudos selecionados**

Foram identificados 1.168 registros, sendo que após a remoção das duplicatas, os títulos e resumos de 1.087 registros foram triados, seguido da leitura do texto completo de 41 estudos, visto que um estudo não foi encontrado. Não foram identificados registros pertinentes à questão clínica de interesse oriundos de fontes de buscas adicionais. Finalmente, seis registros foram incluídos neste PTC: sendo uma revisão sistemática (20), quatro estudos de acurácia diagnóstica comparando EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 h (7,10,21,22) e um estudo de acurácia diagnóstica para a comparação de EF-1 e pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III (12), conforme processo sumarizado na Figura 1.



**Figura 8.** Fluxograma da seleção dos estudos

**Fonte:** Adaptado de “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews” (23).

**b.****Descrição dos estudos e participantes**

O Quadro apresenta as características gerais dos estudos incluídos neste PTC.

**Quadro 03.** Caracterização e principais resultados dos estudos primários e secundários selecionados.

| Autor, ano                         | País de condução do estudo | Tipo de estudo     | Tipo de amostra | População   | N  | Idade (média, DP)                     | Sexo (% masculino) | Teste índice                           | Teste de referência                  | Desfechos reportados no estudo          |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------|---|--|---------------------------------------|--------------------|--|--------------------------------------|---|
| <b>Chowdhury, 2016 (10)</b>        | Índia                      | NR                 | Fezes           | Pacientes com mais de 18 anos e diagnosticados com pancreatite crônica.   | 87   | 38 ( $\pm 12$ )                       | 79,3%              | Elastase-1 fecal                       | Dosagem de gordura fecal de 72 horas | Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN |
| <b>González-Sánchez, 2017 (21)</b> | Espanha                    | Estudo prospectivo | Fezes           | Pacientes com pancreatite crônica   | 54   | 58,2 ( $\pm 10,5$ )                   | 87%                | Elastase-1 fecal                       | Dosagem de gordura fecal de 72 horas | Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN |
| <b>Hahn, 2008 (22)</b>             | Alemanha                   | NR                 | Fezes           | Pacientes com diabetes tipo-1   | 33   | 47,9 ( $\pm 8,6$ )                    | 51,5%              | Elastase-1 fecal                       | Dosagem de gordura fecal de 72 horas | Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN |
| <b>Halloran, 2011 (7)</b>          | Reino Unido                | Estudo prospectivo | Fezes           | Pacientes com pancreatectomia parcial para neoplasia, com 18 anos ou mais | 51   | 65 (IIQ 54,5-70,3)*                   | 55%                | Elastase-1 fecal                       | Dosagem de gordura fecal de 72 horas | Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN |
| <b>Vanga, 2018 (20)</b>            | EUA                        | RSMA               | Fezes           | Pacientes adultos ou pediátricos com IPE confirmada                       | 2 estudos elegíveis  | NR                                    | NR                 | Elastase-1 fecal                       | Dosagem de gordura fecal de 72 horas | Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN |
| <b>Widodo, 2019 (12)</b>           | Indonésia                  | Estudo transversal | Fezes           | Crianças com idades entre seis e 60 meses                                 | 182 (120 saudáveis; 31 desnutridos; 31 diarréia persistente) | 56% = 24-60 meses<br>44% = 6-23 meses | NR                 | Absorção de gordura (usando Sudan III) | Elastase-1 fecal                     | Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN |

Fonte: Elaboração própria. Nota: \*idade reportada como mediana e IIQ. Legenda: DP: desvio padrão; EUA: Estados Unidos da América; IIQ: intervalo interquartil; IPE: insuficiência pancreática exócrina; N: número amostral; NR: não reportado; RSMA: revisão sistemática com meta-análise; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

### c. Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos

A qualidade metodológica da revisão sistemática conduzida por Vanga *et al*, 2018 apresentou qualidade criticamente baixa após a avaliação com a ferramenta AMSTAR-2, sendo penalizadas em diversos domínios conforme apresentado no Quadro com as respectivas justificativas.

**Quadro 04.** Qualidade metodológica da revisão sistemática elegível.

| Questão  | Vanga, 2018<br>(20) | Justificativa   |
|--|---------------------|---|
| 1 - As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? *  | Sim                 | -   |
| 2 - O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? | Não                 | Embora os autores citem em alguns momentos a existência de um protocolo, este não está declarado e não foi identificado.          |
| 3 - Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?  | Sim                 | -   |
| 4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? *  | Parcialmente        | Não foram realizadas buscas por registros de estudos ou literatura cinza, bem como, não foi consultada a opinião de especialista. |
| 5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?   | Sim                 | -   |
| 6 - Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata?   | Sim                 | -   |
| 7 - Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? *  | Não                 | Os autores não apresentam uma lista com os estudos excluídos.   |
| 8 - Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?   | Sim                 | -   |
| 9 - Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? *  | Sim                 |   |
| 10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?  | Não                 | Os autores não reportam dados de financiamento dos estudos primários incluídos.   |
| 11 - Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? *   | Sim                 | -   |
| 12 - Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou síntese de outras evidências?                       | Não                 | Os autores não avaliaram o impacto do risco de viés dos estudos primários nos resultados da meta-análise.                         |
| 13 - Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? *   | Não                 | Os autores não levaram em conta o risco de viés dos estudos primários ao interpretar e discutir os resultados da revisão.         |
| 14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?   | Sim                 | -   |
| 15 - Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? *    | Sim                 | -   |
| 16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?   | Sim                 | -   |
| Qualidade  | Criticamente baixa  |   |

Fonte: elaboração própria. Nota: \* Domínios críticos.

A ferramenta QUADAS-2 classifica o risco de viés como "baixo", "alto" ou "incerto" em estudos de acurácia diagnóstica. De maneira geral, apenas o estudo de González-Sánchez *et al.*, 2017 (16), não apresentou nenhum domínio com alto risco de viés; no entanto, todos os estudos apresentaram domínios com viés incerto. Quanto à aplicabilidade, somente o estudo de Widodo *et al.*, 2019 (19), apresentou um domínio com baixa aplicabilidade, onde a EF-1 foi utilizada como padrão ouro (teste de referência) e não como teste índice, conforme proposto pela pergunta de pesquisa deste PTC (Quadro 5).

Para o domínio 1, relacionado à seleção de pacientes, apenas o estudo conduzido por Halloran *et al.*, 2011 (6), apresentou alto risco de viés, uma vez que utilizou uma amostra não consecutiva de pacientes.

No domínio 2, que avalia o risco de viés relacionado ao teste índice, e para o domínio que avalia o risco de viés relacionado ao padrão de referência, todos os estudos foram classificados como risco de viés incerto, pois não foi relatado se os resultados do teste índice foram interpretados sem conhecimento do teste de referência.

Quanto ao domínio 4, relacionado ao fluxo e temporalidade, somente o estudo conduzido por Halloran *et al.*, 2011 (6), foi avaliado com alto risco de viés, uma vez que não incluiu todos os pacientes na análise.

**Quadro 05.** Sumário da avaliação do risco por meio da ferramenta QUADAS-2.

| Estudo                              | Risco de viés        |              |                      |               | Preocupações com relação à aplicabilidade |              |                      |
|-------------------------------------|----------------------|--------------|----------------------|---------------|---|--------------|----------------------|
|                                     | Seleção de pacientes | Teste índice | Padrão de referência | Fluxo e tempo | Seleção de pacientes                      | Teste índice | Padrão de referência |
| <b>Chowdhury, 2016 (10)</b>         | 😊                    | ☹            | ?                    | 😊             | 😊   | 😊            | 😊                    |
| <b>González- Sánchez, 2017 (21)</b> | 😊                    | ?            | ?                    | 😊             | 😊   | 😊            | 😊                    |
| <b>Hahn, 2008 (22)</b>              | 😊                    | ☹            | ?                    | 😊             | 😊   | 😊            | 😊                    |
| <b>Halloran, 2011 (7)</b>           | ☹                    | ?            | ?                    | ☹             | 😊   | 😊            | 😊                    |
| <b>Widodo, 2019 (12)</b>            | 😊                    | ?            | ?                    | 😊             | 😊   | ☹            | 😊                    |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: 😊: baixo risco de viés/ alta aplicabilidade; ?: Risco incerto de viés/ aplicabilidade incerta; ☹: alto risco de viés/ baixa aplicabilidade.

#### d. Síntese dos resultados

##### *Elastase-1 fecal versus dosagem de gordura fecal de 72 horas*

###### Revisão Sistemática

Vanga *et al.*, 2018 (20) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, realizando buscas nas bases de dados Pubmed e Embase, até novembro de 2016, para estudos que compararam a dosagem de EF-1 com resultados de um teste de referência, que poderia ser teste de estimulação de secretina ou dosagem de gordura fecal (24 ou 72 horas) para detecção de IPE. Na análise de gordura fecal de 72 horas, a esteatorreia foi definida como excreção >7g de gordura por dia. Foram incluídos 20 estudos observacionais, sendo que seis deles compararam dosagem de EF-1 com dosagem de gordura fecal, sendo apenas três deles gordura fecal de 72 horas. Dentre os três estudos, um deles (24), incluiu apenas pacientes com fibrose cística e os outros dois (Halloran *et al.*, 2011 (7) e Hanh *et al.*, 2008 (22)) foram incluídos neste PTC.

Os resultados da meta-análise foram reportados de forma agrupada para os seis estudos e, portanto, não são foco deste PTC. No entanto, como os dois estudos elegíveis foram incluídos neste PTC, os resultados estão descritos ao longo deste documento.

### Estudos primários

Como apresentado anteriormente foram recuperados quatro estudos para a comparação entre EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas.

Foram observados o uso de dois diferentes testes para EF-1, o teste monoclonal ScheboTech® e o teste policlonal Bioserv Diagnostics®, sendo que apenas o estudo de Hahn *et al*, 2008 (22) comparou o uso de ambos os testes.

Desses estudos foram extraídos os valores de VP, VN, FP e FN relacionado a cada subgrupo reportado, conforme apresentado no Quadro, sendo que esses valores foram utilizados para condução das meta-análises.

Para os estudos que não tiveram valores disponíveis, para as meta-análises, estes foram calculados considerando o tamanho amostral e os dados de sensibilidade e especificidade relatados nas publicações.

**Quadro 06.** Parâmetros de interesse reportados pelos estudos.

| Autor, ano                          | Subgrupo   | VP | VN | FP | FN |
|-------------------------------------|--|----|----|----|----|
| <b>Chowdhury, 2016 (10)</b>         | -  | NR | NR | NR | NR |
| <b>González- Sánchez, 2017 (21)</b> | Teste monoclonal (EF-1 <100 µg/g)  | 14 | 2  | 8  | 30 |
|                                     | Teste monoclonal (EF-1 <200 µg/g)  | 15 | 1  | 14 | 24 |
|                                     | Teste monoclonal - EF-1 abaixo do limite de detecção da técnica (<15 µg/g) | 13 | 3  | 7  | 31 |
| <b>Hahn, 2008 (22)</b>              | Teste monoclonal (EF-1 >200 µg/g)  | 9  | 13 | 6  | 5  |
|                                     | Teste policlonal (EF-1 >200 µg/g)  | 6  | 16 | 3  | 8  |
| <b>Halloran, 2011 (7)*</b>          | Teste monoclonal (EF-1 <200 µg/g)  | 72 | 7  | 31 | 17 |

Fonte: Elaboração própria. Nota: \*o estudo de Halloran, 2011 apresentou resultados desagregados apenas para uma análise onde considerou mais de uma amostra por paciente. Legenda: EF-1: elastase-1 fecal; FN: falso negativo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo.

Utilizando os valores de VP, VN, FP e FN, foram calculados os desfechos de interesse (sensibilidade, especificidade, VPP e VPN), utilizando as fórmulas anteriormente descritas e comparados com os valores reportados pelos autores dos estudos, sempre que disponíveis. Nenhum resultado apresentou discrepância entre calculado e reportado, sendo que os valores estão apresentados no Quadro.

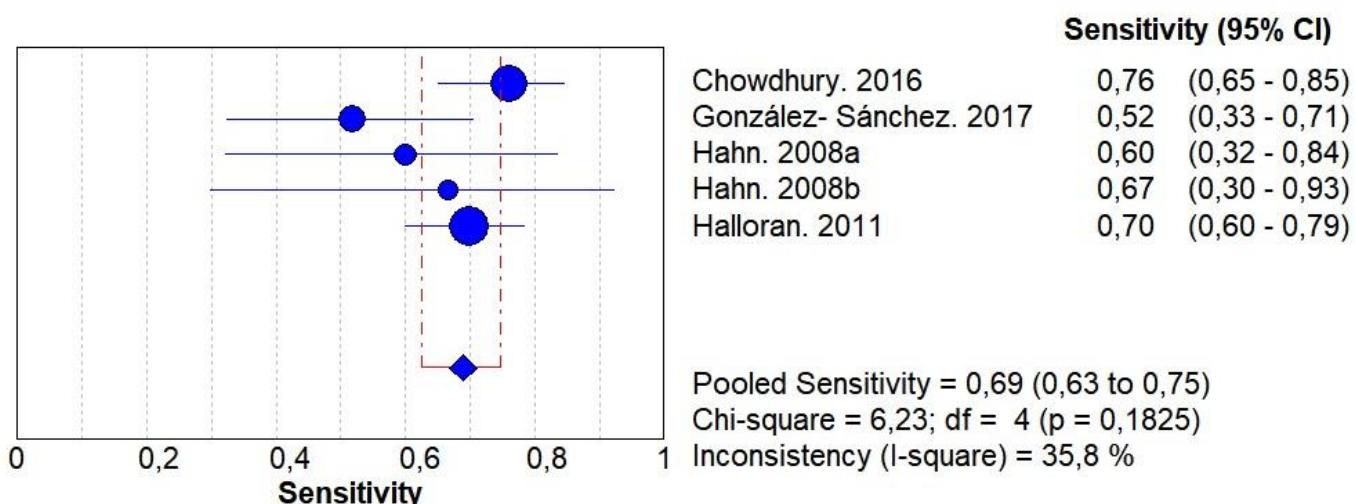
**Quadro 07.** Resultados de acurácia reportados pelos estudos.

| Autor, ano                          | Subgrupo   | Sensibilidade | Especificidade | VPP   | VPN   |
|-------------------------------------|--|---------------|----------------|-------|-------|
| <b>Chowdhury, 2016 (10)</b>         | Teste policlonal (EF-1 <100 µg/g)  | 84,9%         | 47,6%          | 83,6% | 50,0% |
|                                     | Teste policlonal (EF-1 <200 µg/g)  | 90,9%         | 9,5%           | 76,0% | 25,0% |
| <b>González- Sánchez, 2017 (21)</b> | Teste monoclonal (EF-1 <100 µg/g)  | 87,5%         | 78,9%          | 63,6% | 93,8% |
|                                     | Teste monoclonal (EF-1 <200 µg/g)  | 93,8%         | 63,2%          | 51,7% | 96,0% |
|                                     | Teste monoclonal - EF-1 abaixo do limite de detecção da técnica (<15 µg/g) | 81,3%         | 81,6%          | 65,0% | 91,2% |
| <b>Hahn, 2008 (22)</b>              | Teste monoclonal (EF-1 >200 µg/g)  | 41,0%         | 45,0%          | 60,0% | 28,0% |
|                                     | Teste policlonal (EF-1 >200 µg/g)  | 27,0%         | 73,0%          | 67,0% | 33,0% |
| <b>Halloran, 2011 (7)</b>           | Teste monoclonal (EF-1 <200 µg/g)  | 91,0%         | 35,0%          | 70,0% | 71,0% |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: NR: não reportado; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

Visando obter os resultados sumários, os estudos foram combinados em meta-análises de acurácia.

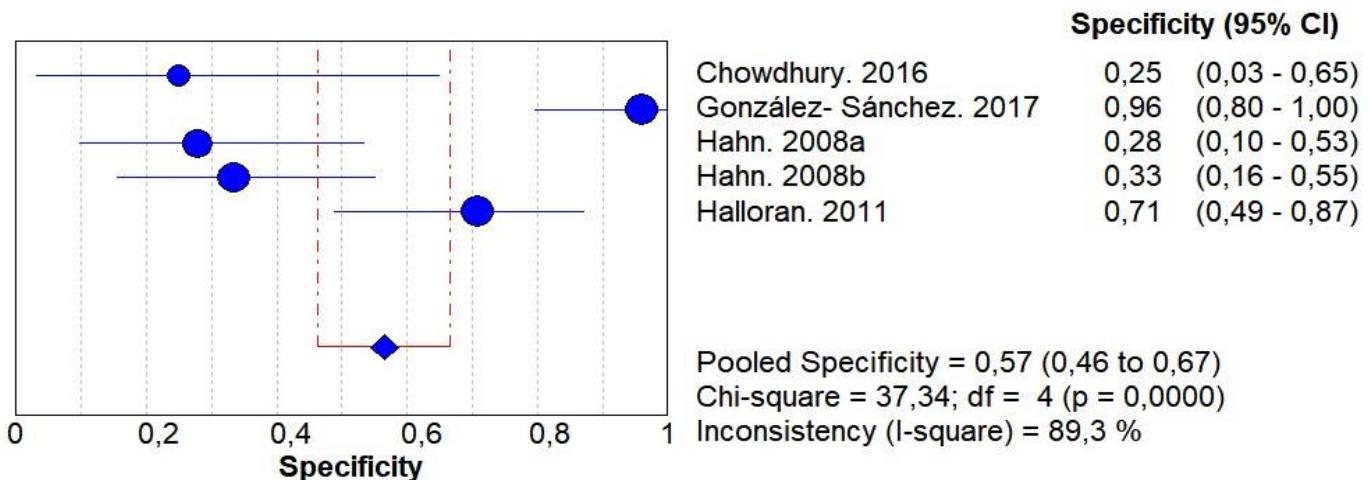
Considerando todos os estudos que reportaram dados para EF-1 considerando a dosagem de gordura fecal de 72h como o padrão de referência, a sensibilidade sumária observada foi de 69,0% (IC 95%: 63,0% - 75,0%) (Figura 1), quando visualmente, observa-se pouca heterogeneidade entre os resultados dos estudos.



**Figura 9.** Sensibilidade da elastase-1 fecal considerando dosagem de gordura fecal de 72h como padrão de referência.

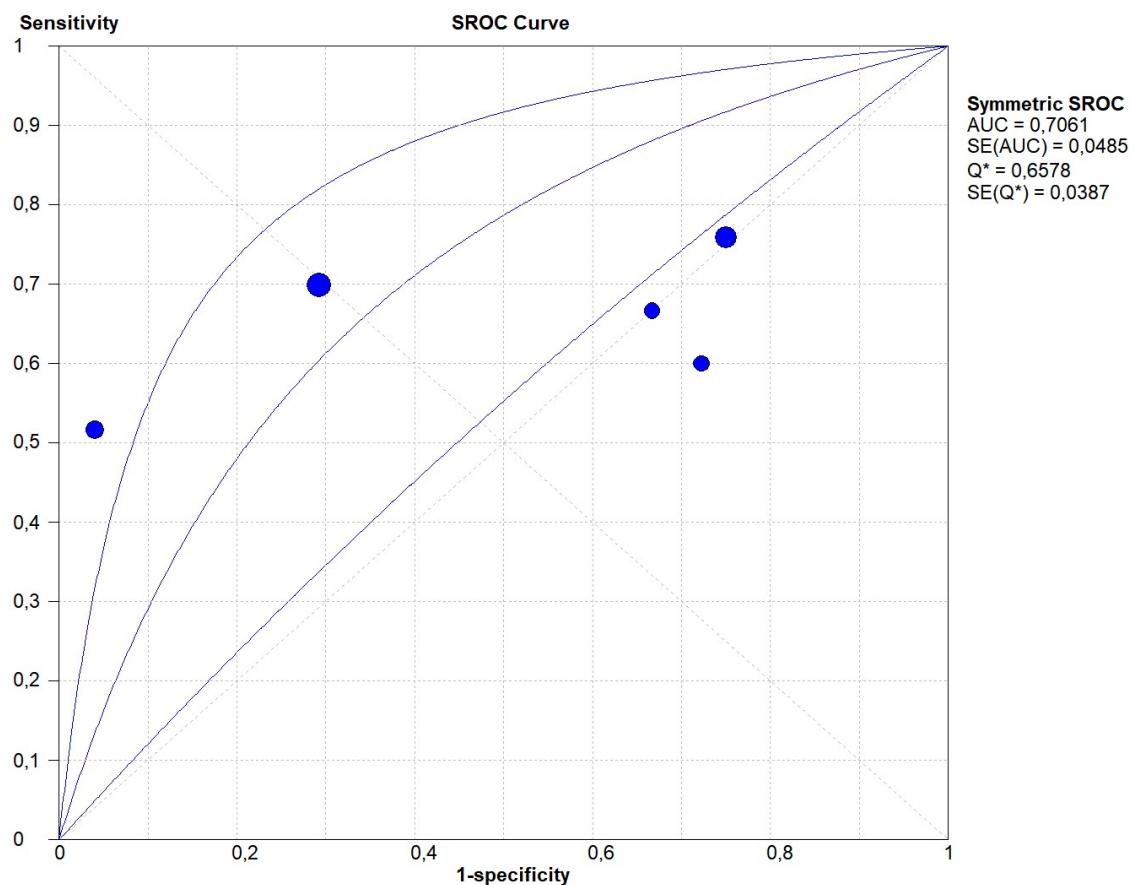
Fonte: Elaboração própria.

Ademais, considerando todos os estudos que reportaram dados para EF-1, sendo a dosagem de gordura fecal de 72h o padrão de referência, a especificidade sumária observada foi de 57,0% (IC 95%: 46,0% - 67,0%) (Figura 2) **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, com elevada heterogeneidade visual.



**Figura 10.** Especificidade da elastase-1 fecal considerando dosagem de gordura fecal de 72h como padrão de referência.  
Fonte: Elaboração própria.

Finalmente, a curva SROC demonstra o impacto das covariáveis na acurácia diagnóstica. A Figura 3 sugere variação acentuada nos resultados de sensibilidade e especificidade. Uma área sob a curva (AUC, do inglês *area under the curve*) de 0,7061 demonstra pobre acurácia do teste. Uma AUC de 0,7061 reflete uma chance de classificação correta de 70,6% dos casos, sendo que valores 7,0-8,0 são considerados pobres (25,26).



**Figura 11.** Curva SROC para meta-análise global (elastase-1 fecal).  
Fonte: Elaboração própria.

Embora análises de sensibilidade tenham sido previstas, as diferenças entre os testes, populações e limiar avaliado e o pequeno número de estudos não permitem agrupamentos suficientes para outras análises.

#### *Elastase-1 fecal versus dosagem qualitativa de gordura fecal com Sudan III*

Widodo *et al*, 2019 (12) conduziram um estudo transversal com 182 crianças com idade entre seis e 60 meses classificadas em crianças com diarreia persistente (n=31), crianças desnutridas (n=31) e crianças saudáveis (n=120). A EF-1 (usando um método ELISA padrão - kit ScheBo® - teste monoclonal) foi usada como teste de referência, sendo que valores <307µg/g de fezes foi considerado anormal e uma indicação de IPE.

A análise das fezes foi realizada para detectar má absorção de gordura (pelo método Drumney usando Sudan III), além de má absorção de lactose, má digestão de carboidratos e má digestão de proteínas, utilizando diferentes métodos, que não eram de interesse neste PTC.

Os resultados foram apresentados por subgrupo da população e estão reportados em detalhes na Tabela 6. No entanto, é importante ponderar que a EF-1 foi considerado o teste referência. Sendo assim, o resultado verdadeiro é o da EF-1, enquanto os dados apresentados abaixo são relacionados a gordura fecal com Sudan III. Desta forma, em um cenário onde a referência não é a EF-1, o resultado poderia ser diferente. Além disso, é importante ressaltar que o estudo foi conduzido em população pediátrica e, portanto, poderia diferir levemente da população alvo deste PTC.

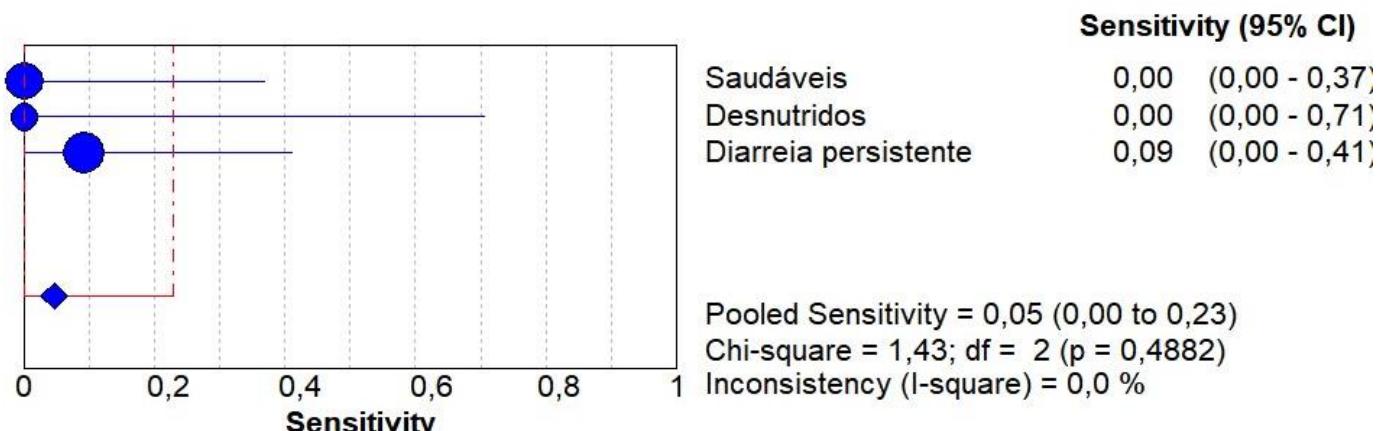
**Tabela 6.** Resultados para a comparação de gordura fecal avaliada pelo método de coloração com Sudan III e elastase-1 fecal.

| *                     | Saudáveis (n=120) |         | Desnutridos (n=31) |         | Diarreia persistente (n=31) |         |
|-----------------------|-------------------|---------|--------------------|---------|-----------------------------|---------|
|                       | Com IPE           | Sem IPE | Com IPE            | Sem IPE | Com IPE                     | Sem IPE |
| <b>Positivo</b>       | 0                 | 8       | 0                  | 3       | 1                           | 10      |
| <b>Negativo</b>       | 10                | 102     | 4                  | 24      | 7                           | 13      |
| <b>Sensibilidade</b>  | 0% (0-31)         |         | 0% (0-60)          |         | 13% (0-53)                  |         |
| <b>Especificidade</b> | 93% (86-97)       |         | 89% (71-98)        |         | 57% (34-77)                 |         |
| <b>VPP</b>            | 0% (0)            |         | 0% (0)             |         | 9% (1-40)                   |         |
| <b>VPN</b>            | 91% (90-91)       |         | 86% (84-87)        |         | 65% (54-74)                 |         |

Fonte: Extraído de Widodo et al, 2019 (12). Nota: \*Resultados de elastase-1 fecal na coluna e de dosagem de gordura fecal na linha. Legenda: IPE: insuficiência pancreática exócrina; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

A fim de obter os resultados sumários, os resultados observados nas três populações foram combinados em meta-análises de acurácia.

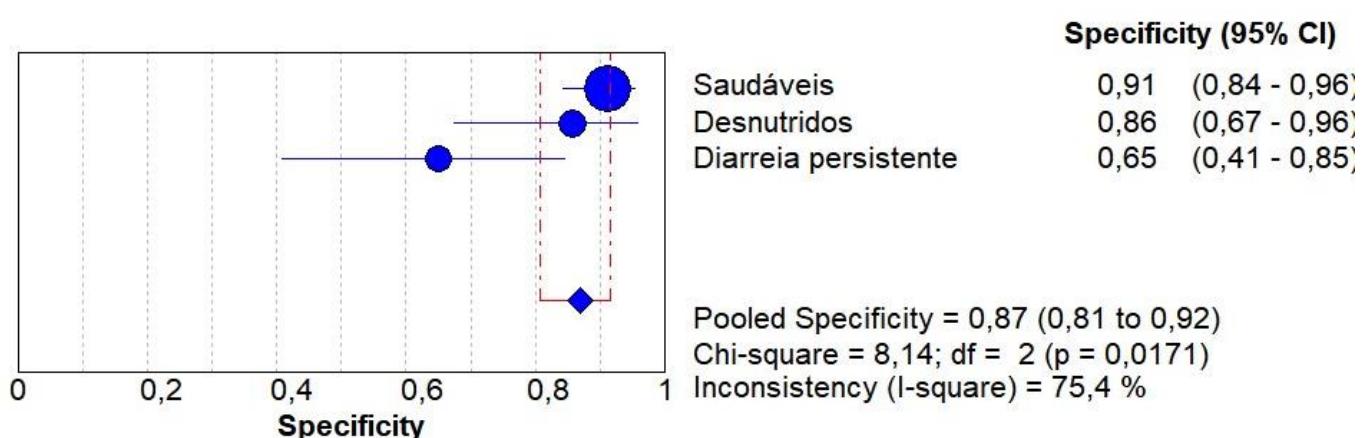
Considerando as três populações com dados para gordura fecal analisados pelo método de coloração com Sudan III e sendo a EF-1 o padrão de referência, a sensibilidade sumária observada foi de 5,0% (IC 95%: 0,0% - 23,0%) (Figura 4), com pouca heterogeneidade aparente.



**Figura 12.** Sensibilidade da gordura fecal avaliada pelo método de coloração com Sudan III considerando a elastase-1 fecal o padrão de referência.

Fonte: Elaboração própria.

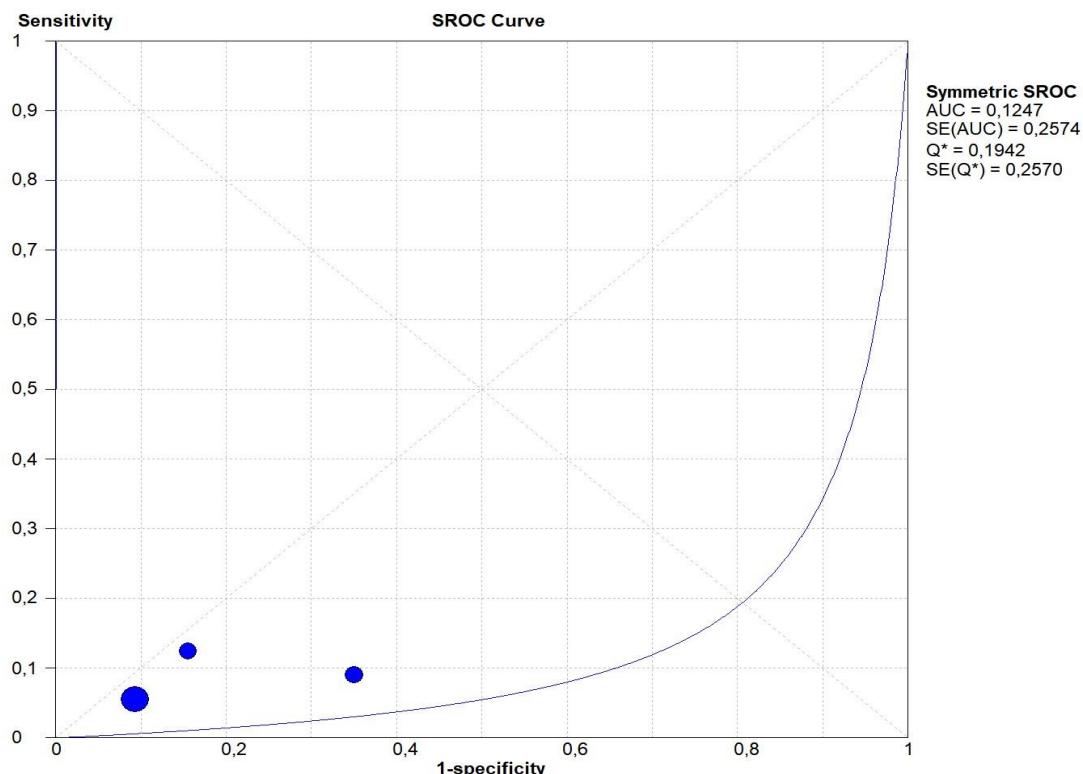
Considerando as três populações com dados para gordura fecal analisados pelo método de coloração com Sudan III sendo a EF-1 o padrão de referência, a especificidade sumária observada foi de 87,0% (IC 95%: 81,0% - 92,0%) (Figura 5**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), com heterogeneidade aparente.



**Figura 13.** Especificidade da gordura fecal avaliada pelo método de coloração com Sudan III considerando a elastase-1 fecal o padrão de referência.

Fonte: Elaboração própria.

A curva SROC sugere elevada variação nos resultados de sensibilidade e especificidade. A AUC de 0,1247 demonstra péssima acurácia do teste, refletindo uma chance de classificação correta de 12,5% dos casos, sendo que valores <0,6 são considerados péssimos (25,26).



**Figura 14.** Curva SROC para meta-análise global (gordura fecal avaliada pelo método de coloração com Sudan III).  
Fonte: Elaboração própria.

#### e. Certeza da evidência

Para a comparação entre o teste de EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas, a avaliação da certeza da evidência através da abordagem GRADE mostra que para sensibilidade a qualidade foi classificada como MODERADA, enquanto para especificidade a qualidade foi classificada como BAIXA, sendo ambas penalizadas devido ao risco de viés (observado em pelo menos um domínio, para todos os estudos). Adicionalmente, a especificidade foi penalizada devido a heterogeneidade, com expressiva variação observada de forma visual na meta-análise conduzida, sendo que nenhum estudo apresentou resultado sumário dentro do intervalo de confiança do resultado da meta-análise (Quadro ).

As probabilidades pré-teste foram calculadas baseadas na prevalência de IPE entre os pacientes com pancreatite crônica (30-90%) (27) e prevalência de IPE em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (43%) (22).

Para a comparação do teste de EF-1 e da pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III (Quadro ) a certeza da evidência através da abordagem GRADE foi graduada como BAIXA, tanto para sensibilidade, quanto para especificidade. Sendo penalizada devido ao risco de viés (observado em pelo menos um domínio, para todos os estudos) e imprecisão (intervalo de confiança ampla, com pequeno número amostral) para sensibilidade e devido ao risco de viés e heterogeneidade (resultado sumário da população com diarreia fora do intervalo de confiança do resultado geral da meta-análise) para especificidade.

As probabilidades pré-teste foram calculadas baseadas nas prevalências de IPE (8,2-12,9%) reportadas no estudo de Widodo *et al*, 2019 (12).

**Quadro 08.** Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE (elastase-1 fecal *versus* dosagem de gordura fecal de 72 horas).

| Desfecho              | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo                       | Fatores que podem diminuir a certeza da evidência |                    |                    |            |                    | Efeito por 1000 pacientes testados |                                |                                | Certeza da evidência |
|-----------------------|----------------------------------|--|---|--------------------|--------------------|------------|--------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|
|                       |                                  |  | Risco de viés                                     | Evidência indireta | Inconsistência     | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 30%     | Probabilidade pré-teste de 43% | Probabilidade pré-teste de 90% |                      |
| Verdadeiros-positivos | 4 estudos (205 amostras)         | Estudo observacional de acurácia diagnóstica | grave <sup>a</sup>                                | não grave          | não grave          | não grave  | nenhum             | 207 (189 para 225)                 | 297 (271 para 323)             | 621 (567 para 675)             | ⊕⊕⊕○<br>Moderada     |
| Falsos-negativos      |                                  |  |   |                    |                    |            |                    | 3 (75 para 111)                    | 133 (107 para 159)             | 279 (225 para 333)             |                      |
| Verdadeiros-negativos | 4 estudos (129 amostras)         | Estudo observacional de acurácia diagnóstica | grave <sup>a</sup>                                | não grave          | grave <sup>b</sup> | não grave  | nenhum             | 399 (322 para 469)                 | 325 (262 para 382)             | 57 (46 para 67)                | ⊕⊕○○<br>Baixa        |
| Falsos-positivos      |                                  |  |   |                    |                    |            |                    | 301 (231 para 378)                 | 245 (188 para 308)             | 43 (33 para 54)                |                      |

Explicações:

- a. Risco de viés observado em pelo menos um domínio, para todos os estudos;
- b. Heterogeneidade visual observada na meta-análise conduzida sendo que nenhum estudo apresentou resultado sumário dentro do intervalo de confiança do resultado da meta-análise.

**Quadro 09.** Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE (gordura fecal com Sudan III *versus* elastase-1 fecal).

| Desfecho              | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo                       | Fatores que podem diminuir a certeza da evidência |                    |                    |                    |                    | Efeito por 1000 pacientes testados |                                  | Certeza da evidência |
|-----------------------|----------------------------------|--|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                       |                                  |  | Risco de viés                                     | Evidência indireta | Inconsistência     | Imprecisão         | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 8,2%    | Probabilidade pré-teste de 12,9% |                      |
| Verdadeiros-positivos | 1 estudo (22 pacientes)          | Estudo observacional de acurácia diagnóstica | grave <sup>a</sup>                                | não grave          | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum             | 4 (0 para 19)                      | 6 (0 para 30)                    | ⊕⊕○○<br>Baixa        |
| Falsos-negativos      |                                  |  |   |                    |                    |                    |                    | 78 (63 para 82)                    | 123 (99 para 129)                |                      |
| Verdadeiros-negativos | 1 estudo (160 pacientes)         | Estudo observacional de acurácia diagnóstica | grave <sup>a</sup>                                | não grave          | grave <sup>c</sup> | não grave          | nenhum             | 799 (744 para 845)                 | 758 (706 para 801)               | ⊕⊕○○<br>Baixa        |
| Falsos-positivos      |                                  |  |   |                    |                    |                    |                    | 119 (73 para 174)                  | 113 (70 para 165)                |                      |

Explicações:

- a. Risco de viés observado em pelo menos um domínio, para todos os estudos;
- b. Imprecisão devido ao intervalo de confiança amplo e pequeno número amostral;
- c. Heterogeneidade visual observada na meta-análise conduzida, com o resultado sumário da população com diarreia fora do intervalo de confiança do resultado geral da meta-análise.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a condução da revisão sistemática, seis estudos foram incluídos neste parecer, todos referentes a estudos observacionais de acurácia diagnóstica.

Todos os estudos apresentaram ao menos um domínio com risco de viés incerto e apenas um estudo não apresenta algum domínio com alto risco de viés. A certeza da evidência, graduada através do GRADE, foi considerada moderada para o desfecho de sensibilidade, devido a preocupações com risco de viés, e baixa para especificidade na comparação com os testes de referência por dosagem de gordura fecal de 72 horas e com coloração de Sudan III, devido ao risco de viés e a heterogeneidade observados.

Sendo assim, quando aEF-1 foi comparada à dosagem de gordura fecal de 72 horas a sensibilidade e especificidade sumárias identificadas foram de 57,0% e 69,0%, respectivamente, quando considerado um limiar de <200 $\mu$ g/g para detecção de IPE. Para os desfechos secundários, os estudos demonstraram VPP variando entre 51,7% e 83,6% e VPN variando de 25,0% a 96,0%. Além disso, a AUC visualizada na curva SROC demonstrou uma pobre acurácia para essa comparação.

A comparação entre o teste de EF-1 e a pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III não foi realizada, uma vez que estudos não foram identificados. No entanto, foi identificado um estudo que avaliou a gordura fecal com coloração de Sudan III, utilizando a EF-1 como padrão de referência, sendo que as sensibilidade e especificidade sumárias identificadas foram de 5,0% e 87,0%, respectivamente. Esse resultado precisa ser avaliado com cautela, uma vez que ao utilizar a EF-1 como padrão de referência, significa que o resultado dela é considerado o verdadeiro. Por outro lado, se a EF-1 for o teste correto para ser utilizado como padrão de referência, esse resultado demonstra que ao indicar a realização da dosagem de gordura com Sudan III (teste atualmente disponível no SUS) a chance de classificação correta é de apenas 12,5% dos casos, conforme demonstrado pela AUC da curva SROC.

Algumas limitações pertinentes à evidência reportada neste parecer são:

- a) devido à baixa qualidade de relato dos estudos, não foi possível a condução de análises de subgrupo e metaregressão para identificar a origem da heterogeneidade estatística, visto que por análise visual foi confirmada heterogeneidade substancial para especificidade;
- b) ainda devido ao relato, o risco de viés incerto foi identificado para alguns domínios;
- c) a comparação entre o teste da EF-1 e a pesquisa de gordura fecal com Sudan III não foi identificada na forma como a pergunta PIROS foi estruturada pelos especialistas;
- d) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto foi conduzida busca manual nas referências dos outros estudos, sendo que apenas três estudos foram incluídos.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico].
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. REBRATS [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 18];115–115. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_estudos\\_acuracia\\_diagnostica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_estudos_acuracia_diagnostica.pdf)
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019 Jan;1–694.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021 Mar;18(3):e1003583.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 16]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes->
7. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MGT, Sutton R, Neoptolemos JP, et al. Partial Pancreatic Resection for Pancreatic Malignancy Is Associated with Sustained Pancreatic Exocrine Failure and Reduced Quality of Life: A Prospective Study. Pancreatology. 2011 Dec 1;11(6):535–45.
8. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária: SCHEBO ELASTASE PANCREÁTICA 1 - TESTE EM FEZES [Internet]. [cited 2023 Nov 16]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351325100201913/?nomeProduto=elastase>
9. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária: ELASTASE PANCREÁTICA + SK15 [Internet]. [cited 2023 Nov 16]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351272675201311/?nomeProduto=elastase>
10. Chowdhury SD, Kurien RT, Ramachandran A, Joseph AJ, Simon EG, Dutta AK, et al. Pancreatic exocrine insufficiency: Comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. Indian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Oct 25];35(6):441–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-016-0714-4>
11. Van De Kamer JH, Ten H, Huinink B, Weyers HA. RAPID METHOD FOR THE DETERMINATION OF FAT IN FECES\*. 1949.
12. Widodo AD, Timan IS, Bardosono S, Siagian M, Winarta W, Prasetyo D, et al. Poor diagnostic values of stool analysis and steatocrit test in detecting exocrine pancreatic insufficiency. Medical Journal of Indonesia [Internet]. 2019 Aug 9 [cited 2023 Oct 25];28(2):154–61. Available from: <https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/1690/1509>

13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1).
14. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct;155(8):529.
15. 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 (Online)*. 2017; 358:1–9.
16. Yang B, Mustafa RA, Bossuyt PM, Brozek J, Hultcrantz M, Leeflang MMG, et al. GRADE Guidance: 31. Assessing the certainty across a body of evidence for comparative test accuracy. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2021 Aug 1 [cited 2023 Nov 16]; 136:146–56. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435621001177/fulltext>
17. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol [Internet]*. 2006 Jul 12 [cited 2023 Jan 18];6(1):1–12. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-6-31>
18. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy | Cochrane Training [Internet]. [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy>
19. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2020 Jun 1 [cited 2023 Nov 16]; 122:142–52. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435619306742/fulltext>
20. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency – Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018 Aug 1 [cited 2023 Oct 25];16(8):1220. Available from: [/pmc/articles/PMC6402774/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402774/)
21. González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: <sup>13</sup>C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatology*. 2017 Jul 1;17(4):580–5.
22. Hahn JU, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas [Internet]*. 2008 Apr [cited 2023 Oct 25];36(3):274–8.  
Available from: [https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2008/04000/low\\_fecal\\_elastase\\_1\\_levels\\_do\\_not\\_indicate.8.aspx](https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2008/04000/low_fecal_elastase_1_levels_do_not_indicate.8.aspx)
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372.
24. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal Elastase-1 Is Superior to Fecal Chymotrypsin in the Assessment of Pancreatic Involvement in Cystic Fibrosis. *Pediatrics [Internet]*. 2002 Jul 1 [cited 2023 Nov 1];110(1): e7–e7. Available from: [/pediatrics/article/110/1/e7/64060/Fecal-Elastase-1-Is-Superior-to-Fecal-Chymotrypsin](https://pediatrics.aappublications.org/content/110/1/e7/64060/Fecal-Elastase-1-Is-Superior-to-Fecal-Chymotrypsin)

25. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978 Oct 1;8(4):283–98.
26. Polo T, Miot HA. Aplicações da curva ROC em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras [Internet]*. 2020 [cited 2023 Jan 18];19. Available from: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200186>
27. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol [Internet]*. 2019 [cited 2023 Nov 1];12:129. Available from: [/pmc/articles/PMC6432881/](https://PMC6432881/)

## 9. ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE LEITURA NA ÍNTegra

O Erro! Fonte de referência não encontrada. reporta os estudos excluídos na fase de elegibilidade (leitura na íntegra), bem como a justificativa para sua exclusão deste parecer.

**Quadro 10.** Justificativa para a exclusão dos estudos.

| Autor            | Título  | Motivo exclusão  |
|------------------|---|--|
| Benini, 2013     | Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Bodhani, 2014    | Challenges and opportunities for diagnosing and treating exocrine pancreatic insufficiency (EPI): A systematic literature review  | Tipo de publicação: resumo de congresso                          |
| Brydon, 2004     | Limitations of faecal elastase-1 and chymotrypsin as tests of exocrine pancreatic disease in adults.  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Carnie, 2020     | The assessment of pancreatic exocrine function in patients with inoperable pancreatic cancer: In need of a new gold-standard.   | Tipo de estudo: revisão da literatura                            |
| Carroccio, 2001  | Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology.                                      | População: pacientes com fibrose cística                         |
| Conwel, 2014     | Evaluation of step-wise diagnostic test algorithm used in the evaluation for chronic pancreatitis   | Tipo de publicação: resumo de congresso                          |
| De madaria, 2013 | Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis, pancreatic cancer and gastrointestinal or pancreatic surgery patients: A systematic literature review and expert consensus on the accuracy of diagnostic test used in Spain | Tipo de publicação: resumo de congresso                          |
| Erchinger, 2013  | Quantification of pancreatic function using a clinically feasible short endoscopic secretin test  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Gopi, 2023       | Utility of Fecal Elastase-1 to diagnose severe exocrine insufficiency in chronic pancreatitis: Real world experience  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Gredal, 2003     | The Lundh test and faecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis: a comparative study   | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Gullo, 1999      | Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Guven, 2021      | Fecal elastase levels in children diagnosed with functional abdominal pain-not otherwise specified  | População: pacientes não possuíam IPE ou CP                      |
| Guven, 2024      | Applicability of the Pancreatic Exocrine Insufficiency Test (PEI-TEST) in Pediatric Patients  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Loser, 1996      | Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test.   | Comparador: não tem dados individuais do comparador de interesse |
| Loser, 1997      | 13C-starch breath test--comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test.  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Loser, 1998      | Comparative clinical evaluation of the 13C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test   | Teste índice: FE1 não foi avaliada                               |
| Luth, 2001       | Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests?  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Mann, 2003       | Vitamin D3 in Patients with Various Grades of Chronic Pancreatitis, According to Morphological and Functional Criteria of the Pancreas  | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Mann, 2003       | Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis   | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Martínez, 2002   | [Fecal elastase-1 determination in the diagnosis of chronic pancreatitis]   | Comparador: sem comparador de interesse                          |
| Masoero, 2000    | Fecal pancreatic elastase 1 in the work up of patients with chronic diarrhea.   | Comparador: sem comparador de interesse                          |

|                 |   |   |
|-----------------|---|---|
| Mattar, 2014    | Comparison of fecal elastase 1 for exocrine pancreatic insufficiency evaluation between ex-alcoholics and chronic pancreatitis patients                         | Comparador: sem comparador                      |
| Naruse, 2006    | Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency   | População: Pacientes com fibrose cística        |
| Pocurul, 2017   | 13C-mixed triglyceride breath test versus fecal elastase for the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency   | Tipo de publicação: resumo de congresso         |
| Pollard, 2009   | Positive correlation between butterfat test and Faecal elastase in patients with end stage chronic pancreatitis   | Tipo de publicação: resumo de congresso         |
| Pollard, 2011   | The evaluation of end-stage chronic pancreatitis: A comparison of butterfat and the fecal elastase tests  | Tipo de publicação: resumo de congresso         |
| Soldan, 1997    | Sensitivity and Specificity of Quantitative Determination of Pancreatic Elastase 1 in Feces of Children   | População: Pacientes com fibrose cística        |
| Sonwalkar, 2003 | A prospective, comparative study of the para-aminobenzoic acid test and faecal elastase 1 in the assessment of exocrine pancreatic function                     | Comparador: sem comparador de interesse         |
| Symerski, 2004  | Faecal elastase-I: helpful in analysing steatorrhoea?   | Comparador: sem comparador de interesse         |
| Turner, 2006    | Using faecal elastase-1 to screen for chronic pancreatitis in patients admitted with acute pancreatitis   | Comparador: sem comparador                      |
| Uskudar, 2009   | Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic ultrasonography, and fecal elastase 1 in chronic pancreatitis and clinical correlation | Comparador: sem comparador de interesse         |
| Volkman, 1998   | Fecal elastase 1, chymotrypsin and fecal fat analysis: Comparison in a routine laboratory setting   | Estudo não identificado                         |
| Wali, 2010      | Comparison of fecal elastase-1 test with the secretin stimulation test in children  | Tipo de publicação: resumo de congresso         |
| Wali, 2012      | Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children  | Comparador: sem comparador de interesse         |
| Walkowiak, 2002 | Fecal Elastase-1 Is Superior to Fecal Chymotrypsin in the Assessment of Pancreatic Involvement in Cystic Fibrosis   | População: pacientes com fibrose cística        |
| Williams, 2016  | The role, yield and cost of paediatric faecal elastase-1 testing  | População: Mix de pacientes com fibrose cística |
| Witvliet, 2019  | Fecal elastase fails to detect steatorrhea in patients with locally advanced pancreatic cancer  | Tipo de publicação: resumo de congresso         |

Fonte: elaboração própria.

## **MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **Análise de Custo-Utilidade**

**Teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de Insuficiência Pancreática Exócrina**

Brasília - DF

2024

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este documento se refere à avaliação econômica da proposta de incorporação do teste de elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em comparação aos testes disponíveis (dosagem da gordura fecal de 72h e pesquisa qualitativa de gordura fecal com a coloração de Sudan III) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandado pelo Sectics. A avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Insuficiência Pancreática Exócrina.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Considerando a diferença de acurácia identificada entre os testes, apresentada no Material Suplementar 1 – Síntese de Evidências, foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) relativa à utilização do teste de elastase-1 fecal (EF-1) comparada a outros exames de dosagem de gordura fecal (72h ou com coloração de Sudan III), atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), para o diagnóstico de Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE).

Para a análise foi elaborado um modelo econômico, compreendendo uma análise de custo-utilidade em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (1). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report – 2022* (2) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro.

**Quadro 1.** Características do modelo de análise de custo-efetividade/utilidade.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>População-alvo</b>           | Indivíduos com suspeita de insuficiência pancreática exócrina (com e sem esteatorreia)                              |
| <b>Perspectiva de análise</b>   | Sistema Único de Saúde  |
| <b>Intervenção</b>              | Teste de elastase-1 fecal   |
| <b>Comparador</b>               | Dosagem de gordura fecal de 72h<br>Pesquisa qualitativa de gordura fecal (com coloração de Sudan III)               |
| <b>Horizonte temporal</b>       | <i>Lifetime</i> (correspondente a 52 ciclos anuais)   |
| <b>Medidas de efetividade</b>   | Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)  |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Custo diretos médicos   |
| <b>Moeda</b>                    | Reais (R\$)   |
| <b>Taxa de desconto</b>         | 5%  |
| <b>Modelo escolhido</b>         | Árvore de decisão acoplada a estados transicionais de Markov  |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Determinística univariada - Diagrama de Tornado<br>Probabilística – 1000 Simulações de Monte Carlo de segunda ordem |

Fonte: elaboração própria.

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não foi apresentado em um protocolo disponibilizado a priori.

## 4.2 População de estudo

A população elegível foi de indivíduos com suspeita de IPE, que poderiam ser saudáveis, com pancreatite crônica, diabetes mellitus tipo 1, neoplasias ou outra condição clínica.

É importante salientar que não foram considerados elegíveis indivíduos com fibrose cística e suspeita de IPE, uma vez que a IPE nesses pacientes é tratada conforme o PCDT específico da condição, estando incorporado o teste de EF-1 para esta condição no SUS (3).

A idade de entrada no modelo foi de 38 anos, considerando a menor média de idade identificadas nos estudos primários incluídos neste relatório (Chowdhury, 2016 (4)).

## 4.3 Perspectiva

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

## 4.4 Alternativas

A intervenção avaliada nesta AE é o teste de EF-1. Os comparadores incluídos foram Dosagem de gordura fecal de 72 horas e Pesquisa qualitativa de gordura fecal com coloração de Sudan III, sendo estes os testes atualmente disponíveis no SUS segundo o PCDT de IPE (5).

## 4.5 Horizonte temporal e taxa de desconto

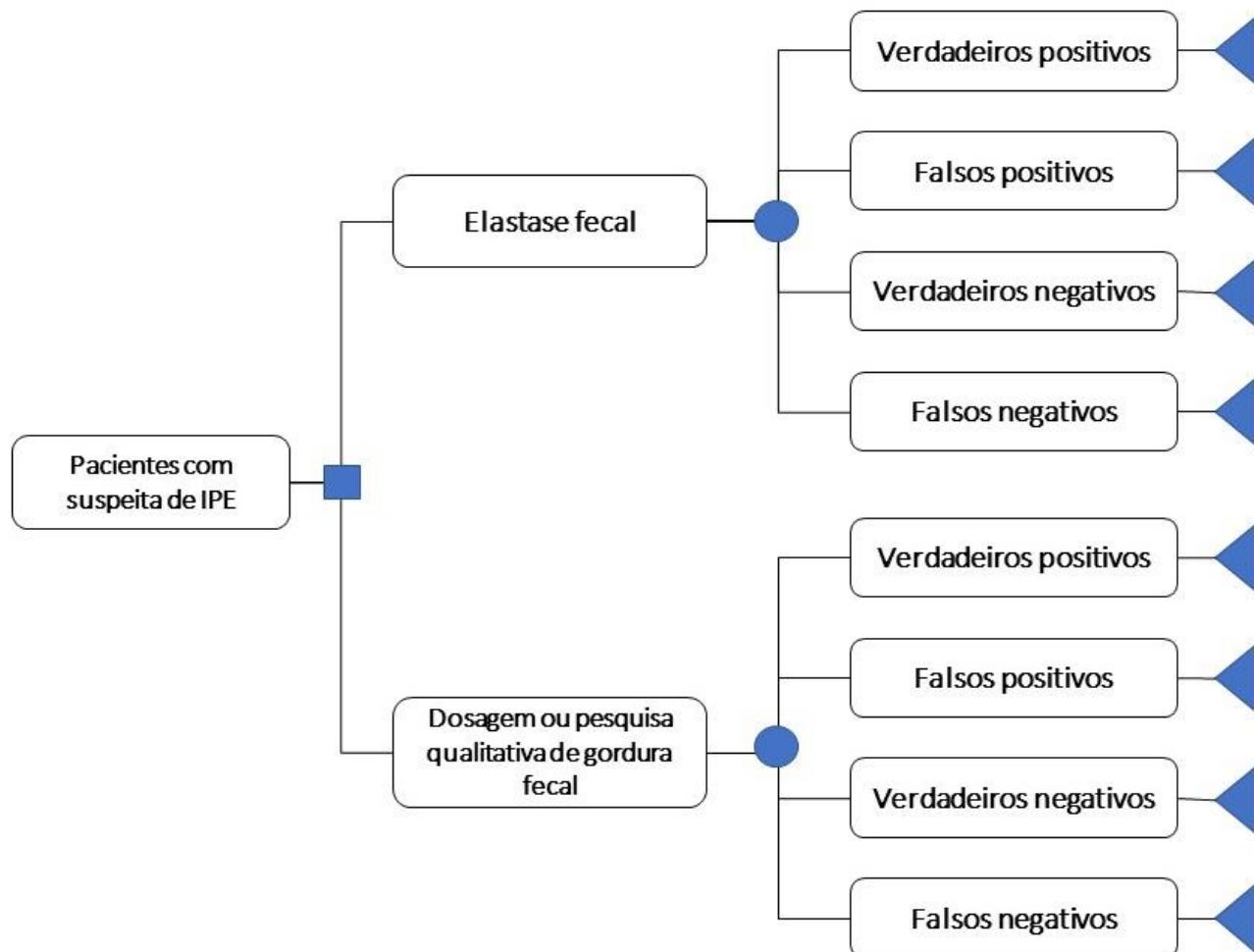
O horizonte temporal considerado foi da vida toda (*lifetime*) considerando 52 ciclos anuais, a fim de contemplar a última expectativa de vida da população brasileira divulgada em 2022 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que era de 75,5 anos (6), além de atingir a idade de 90 anos, que segundo a Tábua de mortalidade do IBGE (7) apresenta 100% de probabilidade de óbito.

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (1).

## 4.6 Racional e descrição do modelo

Um modelo de árvore de decisão acoplado a estados transicionais de Markov foi escolhido para esta avaliação de custo-utilidade. O indivíduo com suspeita de IPE entra no modelo pela árvore de decisão seguindo o modelo conceitual

apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..** A árvore de decisão é um modelo que fornece uma estrutura lógica para uma decisão e possíveis eventos à medida que se desdobra ao longo do tempo. Nesse sentido, trata-se do modelo ideal para avaliar exames diagnósticos, pois uma vez realizado o diagnóstico positivo ou negativo, o paciente não retorna ao período anterior (Figura 15).



**Figura 15.** Modelo conceitual da árvore de decisão para diagnóstico de Insuficiência Pancreática Exócrina.

Fonte: elaboração própria. Nota: os símbolos utilizados na figura são chamados de nós, sendo que o quadrado é o nó de decisão; o círculo é o nó de probabilidade; e o triângulo é o nó terminal.

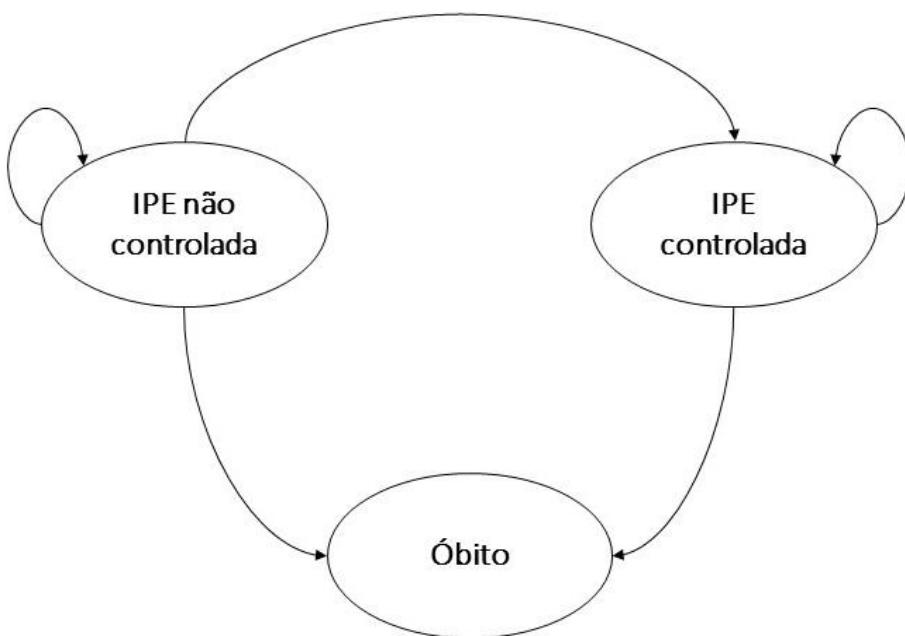
A taxa de pacientes para cada ramo da árvore de decisão foi calculada com base nas taxas de verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN) identificadas na revisão sistemática (ver Material Suplementar 1 – Síntese das Evidências). Os valores utilizados estão especificados no Quadro 15.

**Quadro 15.** Taxas de CP, FP, VN e FN utilizados no modelo

| Parâmetros                      | Valor utilizado | Distribuição | Referência                                   |
|---------------------------------|-----------------|--------------|--|
| Taxa de VP da EF-1              | 0,4850          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |
| Taxa de FP da EF-1              | 0,2186          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |
| Taxa de VN da EF-1              | 0,1677          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |
| Taxa de FN da EF-1              | 0,1287          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |
| Taxa de VP da PGF com Sudan III | 0,0606          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |
| Taxa de FP da PGF com Sudan III | 0,4408          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |
| Taxa de VN da PGF com Sudan III | 0,3829          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |
| Taxa de FN da PGF com Sudan III | 0,1157          | Beta         | Revisão sistemática – Material Suplementar 1 |

Fonte: elaboração própria. Legenda: EF-1: elastase-1 fecal; FN: falso negativo; FP: falso positivo; PGF: Pesquisa de gordura fecal; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo.

Após o diagnóstico, o paciente receberá o tratamento com pancreatina se VP e FP, assim como não receberá o tratamento se VN ou FN. Desta forma, a qualidade de vida deste paciente será influenciada com base no diagnóstico. Sendo assim, o paciente com IPE (VP e FN) entra no modelo de estados transicionais de Markov no estado de saúde de IPE não controlada e pode migrar para o estado de saúde de IPE controlada, ou evoluir à óbito. Da mesma forma o paciente com IPE controlada, pode evoluir à óbito, conforme expectativa de vida. Além disso, o paciente com IPE controlada não retorna ao estado de IPE não controlada (Figura 16).



**Figura 16.** Modelo conceitual dos estados transicionais de Markov.

Fonte: elaboração própria.

Para avaliar a influência do diagnóstico correto, foram utilizadas as probabilidades de transição (Quadro) calculadas pelos autores da avaliação econômica da pancreatina em pacientes com IPE devido à pancreatite crônica (8). É importante salientar que foram utilizados os dados deste modelo, devido à escassez e/ou heterogeneidade de dados

disponíveis na literatura. O primeiro ciclo do modelo de estados transicionais de Markov é de duas semanas e os demais 30 ciclos compreendem um ano de vida do paciente.

**Quadro 3.** Probabilidades de transição para a análise de custo-utilidade

| Parâmetros   | Valor utilizado<br>(variação) | Distribuição | Referência                       |
|--|-------------------------------|--------------|----------------------------------|
| Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – sem tratamento (PRIMEIRO CICLO)            | 0,27<br>(0,18-0,37)           | Beta         | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8) |
| Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – sem tratamento (A PARTIR DO SEGUNDO CICLO) | 0,00<br>(0,00-0,10)           | Beta         | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8) |
| Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – com tratamento (PRIMEIRO CICLO)            | 0,69<br>(0,59-0,79)           | Beta         | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8) |
| Probabilidade do paciente com IPE não controlada migrar para IPE controlada – com tratamento (A PARTIR DO SEGUNDO CICLO) | 0,35<br>(0,12-0,66)           | Beta         | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8) |

Fonte: elaboração própria. Legenda: IPE: Insuficiência Pancreática Exócrina.

Além disso, foi considerado que 100% dos pacientes com IPE controlada permanece no estado de IPE controlada, com e sem tratamento. Ademais, como a taxa de mortalidade não difere entre os grupos, foi aplicada a taxa de mortalidade por idade, conforme Tábua de Mortalidade do IBGE (7).

## 4.7 Desfechos em saúde

O desfecho considerado nesta análise de custo-utilidade foi referente aos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, do inglês *quality-adjusted life year*).

Os valores de utilidade para cada estado de saúde foram obtidos da avaliação econômica acima citada (8), que por sua vez extraiu os dados de outra análise de custo-efetividade (9) que buscou dados em um catálogo de valores de utilidade (10). Os dados foram ajustados e, portanto, esta análise considera os valores utilizados por Morawski *et al*, 2012 (8). Posteriormente, os valores de utilidade foram ajustados para a realidade brasileira, considerando a utilidade média da população brasileira de 35-39 anos de idade, de 0,834 (11), utilizando o ajuste de parâmetros de utilidade recomendado pelas Diretrizes Metodológicas: Qualidade de vida em Análises Econômicas da Rede Brasileira de ATS (RebrATS) (12). As utilidades reportadas no estudo e as ajustadas e utilizadas neste modelo se encontram descritas e detalhadas no Quadro.

**Quadro 4.** Valores de utilidade reportados e ajustados para a análise de custo-utilidade.

| Utilidade          | Reportada | Ajustada | Referência   |
|--------------------|-----------|----------|--|
| Saudável           | 1,000     | 0,834    | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8); Poulose <i>et al</i> , 2007 (9); Bell <i>et al</i> , 2001 (10) |
| IPE controlada     | 0,950     | 0,792    | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8); Poulose <i>et al</i> , 2007 (9); Bell <i>et al</i> , 2001 (10) |
| IPE não controlada | 0,710     | 0,592    | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8); Poulose <i>et al</i> , 2007 (9); Bell <i>et al</i> , 2001 (10) |
| Óbito              | 0,000     | 0,000    | Morawski <i>et al</i> , 2012 (8); Poulose <i>et al</i> , 2007 (9); Bell <i>et al</i> , 2001 (10) |

Fonte: elaboração própria. Legenda: IPE: Insuficiência Pancreática Exócrina.

## 4.8 Mensuração e valoração de custos

O modelo incluiu apenas custos médicos diretos, conforme recomendação do PCDT de IPE (13).

Os dois testes incluídos como comparadores estão disponíveis no SigTap (14) e, portanto, nesta análise foram utilizados os valores disponíveis. Por outro lado, para identificação do custo do teste de EF-1 foram realizadas buscas por pregões eletrônicos para contratação de empresas especializadas, uma vez que o teste ainda não se encontra disponível no SigTap.

O tratamento utilizado pelos pacientes diagnosticados com IPE foi a pancreatina. A posologia utilizada foi de 50.000 UI em 3 refeições principais e 20.000 UI em duas refeições adicionais (5). Sendo assim, o custo anual de tratamento para o paciente tratado foi de R\$ 5.657,50. Além disso, uma consulta médica de acompanhamento semestral foi incluída, conforme recomendação do PCDT de IPE (13). Os custos utilizados no modelo estão dispostos de forma detalhada no

### Quadro 7.

O fator de correção de 2,8 foi aplicado sobre os custos SigTap e utilizados em um cenário adicional para todas as análises realizadas, sendo estas chamadas de análise sem e com ajuste do fator de correção (15).

**Quadro 5.** Custos utilizados no modelo.

| Recurso   | Valor utilizado em R\$ | Custo ajustado pelo fator de correção (2,8) em R\$ | Fonte              |
|---|------------------------|--|--------------------|
| Dosagem de gordura fecal (02.02.04.002-0)                 | 3,04                   | 8,51   | SIGTAP/Datasus     |
| Pesquisa de gordura fecal (02.02.04.007-0)                | 1,65                   | 4,62   | SIGTAP/Datasus     |
| Elastase fecal (Pregão eletrônico Nº 00045/2020)          | 123,27 (154,18*)       | 123,27 (154,18*)                                   | Tabela Pregão (16) |
| Pancreatina 25.000 UI/cápsula (06.04.58.002-9)            | 1,93                   | 5,40   | SIGTAP/Datasus     |
| Pancreatina 10.000 UI/cápsula (06.04.58.001-0)            | 0,98                   | 2,74   | SIGTAP/Datasus     |
| Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2) | 10,00                  | 28,00  | SIGTAP/Datasus     |

Fonte: elaboração própria. Nota: \*o valor do teste de elastase fecal, foi corrigido conforme Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) produzido pelo IBGE para o período de 2020 a 2024 (índice de correção no período: 1,25074430).

## 4.9 Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em janeiro de 2024. Conversões de moeda não foram realizadas.

## 4.10 Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Os pacientes com doença controlada (seja diagnosticado corretamente ou não) permaneceriam nesse estado até o óbito;
- Os pacientes não diagnosticados corretamente e sem o tratamento seguiriam no estado doença não controlada até o óbito;
- Devido à complexidade e natureza da condição clínica em avaliação, nos estados de saúde relacionados com a doença, apenas considerou-se os custos relacionados com o tratamento com a pancreatina ou acompanhamento clínico;
- Por falta de evidência, não foram considerados outros custos, sejam estes relacionados a eventos adversos/complexidades desses tratamentos, ou outros procedimentos (hospitalizações, monitoramento, etc);
- As probabilidades de acesso aos exames diagnósticos são idênticas.

## 4.11 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura (17). Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais (juntamente ao intervalo interquartil [IIQ] 25% e 75%), bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade variando entre R\$ 40.000 e R\$ 120.000, conforme recomendação vigente para o desfecho QALY, sendo este último para doenças raras ou doenças graves (18).

Além disso, as análises de sensibilidade determinística univariada foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base em uma variação de  $\pm 20\%$ , exceto para o custo do teste da EF-1, que variou para o valor máximo de R\$ 237,00, conforme valor identificado em processo de dispensa de licitação, e para o valor mínimo de R\$ 115,67, conforme valor identificado em edital de abertura de pregão.

## 4.12 Validação

Segundo diretrizes de boas práticas de modelagem (19,20), foi realizada validação interna dos dados, fazendo-se análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

# 5. RESULTADOS

## 5.1 Elastase-1 fecal versus dosagem de gordura fecal de 72h

O resultado da análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE demonstrou que o teste de EF-1 apresenta menor benefício clínico, sendo que esta efetividade negativa já era esperada, uma vez que o comparador (dosagem de gordura fecal de 72 horas) foi considerado o padrão de referência, no entanto trata-se de um padrão de referência imperfeito. Além disso, a realização do teste de EF-1 apresentou um maior custo total quando comparado à dosagem de gordura fecal de 72 horas, apresentando uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) negativa, por ser dominada em comparação à dosagem de gordura fecal de 72 horas, conforme apresentado na Tabela 1.

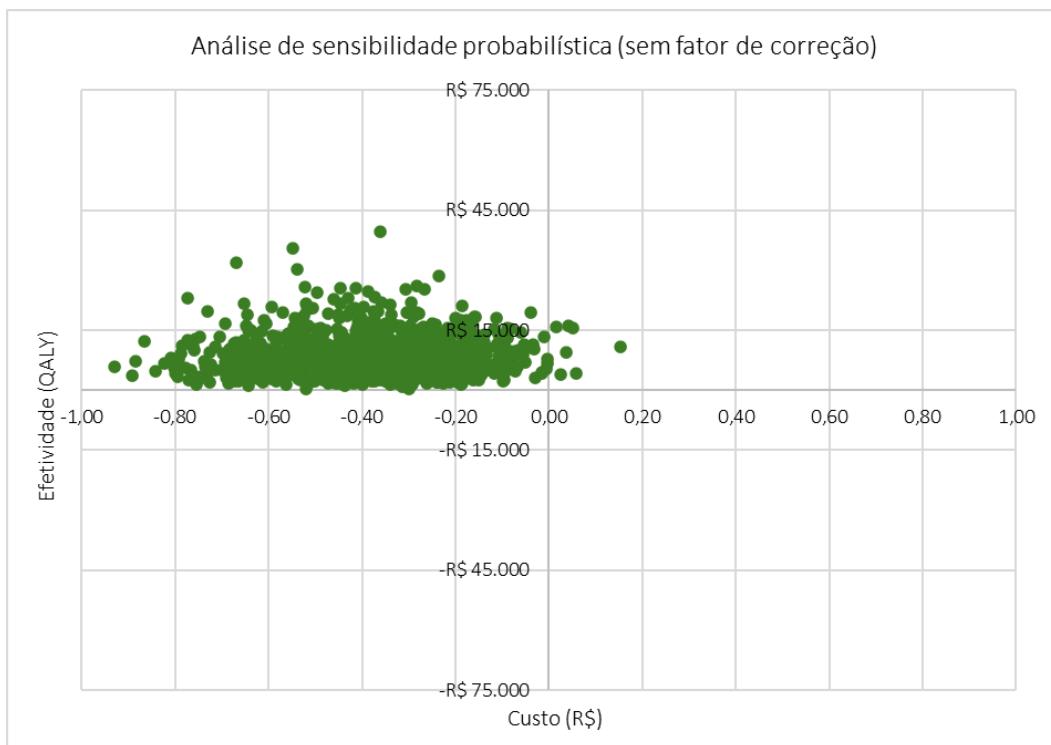
**Tabela 7.** Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade.

| Estratégia                             | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade | Efetividade incremental | RCEI (R\$) |
|--|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------|
| <b>Análise sem fator de correção</b>   |             |                         |             |                         |            |
| <b>Dosagem de gordura fecal de 72h</b> | 63.556      |                         | 14,336      |                         |            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                | 71.987      | 8.431                   | 13,949      | -0,387                  | -21.763    |
| <b>Análise com fator de correção</b>   |             |                         |             |                         |            |
| <b>Dosagem de gordura fecal de 72h</b> | 177.958     |                         | 14,336      |                         |            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                | 201.286     | 23.328                  | 13,949      | -0,387                  | -60.220    |

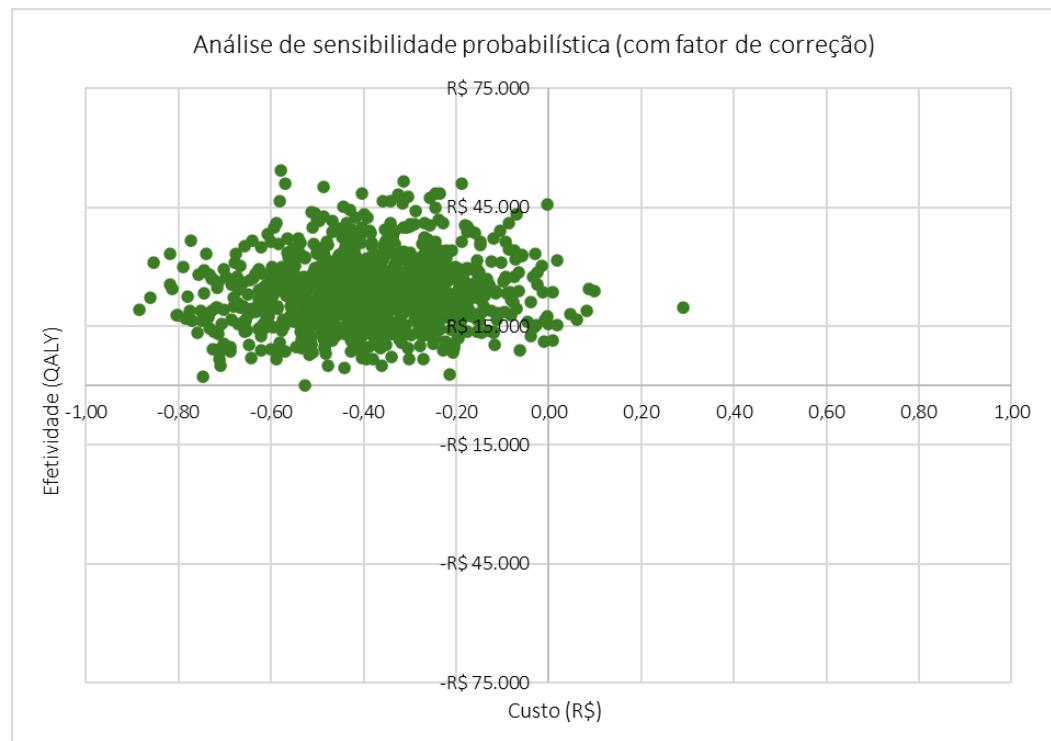
Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística corrobora o resultado apresentado acima, visto que os resultados estão dispostos em sua maioria no quadrante superior esquerdo (análise sem fator de correção: IIQ -R\$ 32.217

- -R\$ 12.252; análise com fator de correção: IIQ -R\$ 90.941 - -R\$ 40.282), reforçando a menor efetividade a um custo incremental (Figura 17 e Figura 18).

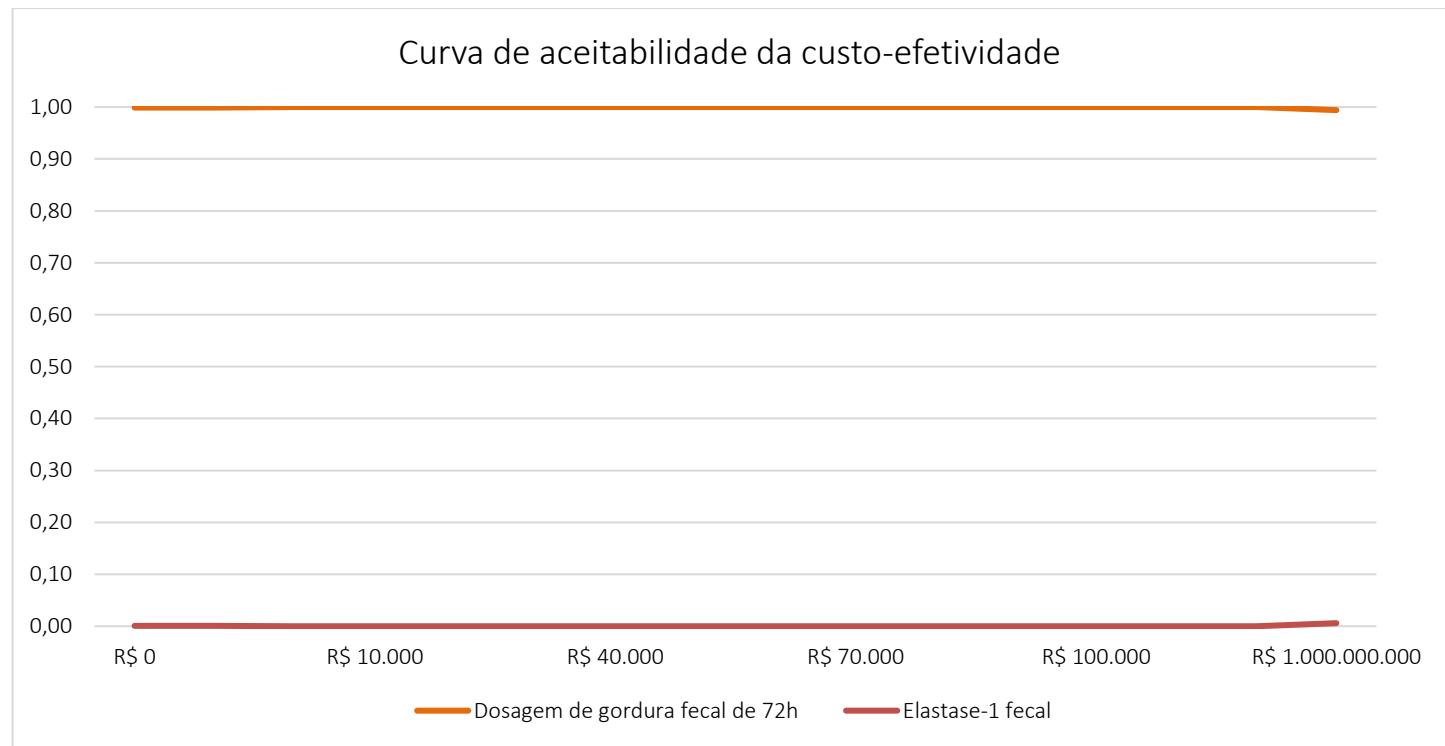


**Figura 17.** Gráfico de dispersão – Elastase-1 fecal *versus* dosagem de gordura fecal de 72 horas (sem fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.



**Figura 18.** Gráfico de dispersão – Elastase-1 fecal *versus* dosagem de gordura fecal de 72 horas (com fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.

Além disso, por meio do gráfico das curvas de aceitabilidade (para ambas as análises), apresentado a seguir, é possível observar que a realização do teste de EF-1 não se torna custo-efetivo em nenhum momento, para o limiar de disposição a pagar do Ministério da Saúde (Figura 19).

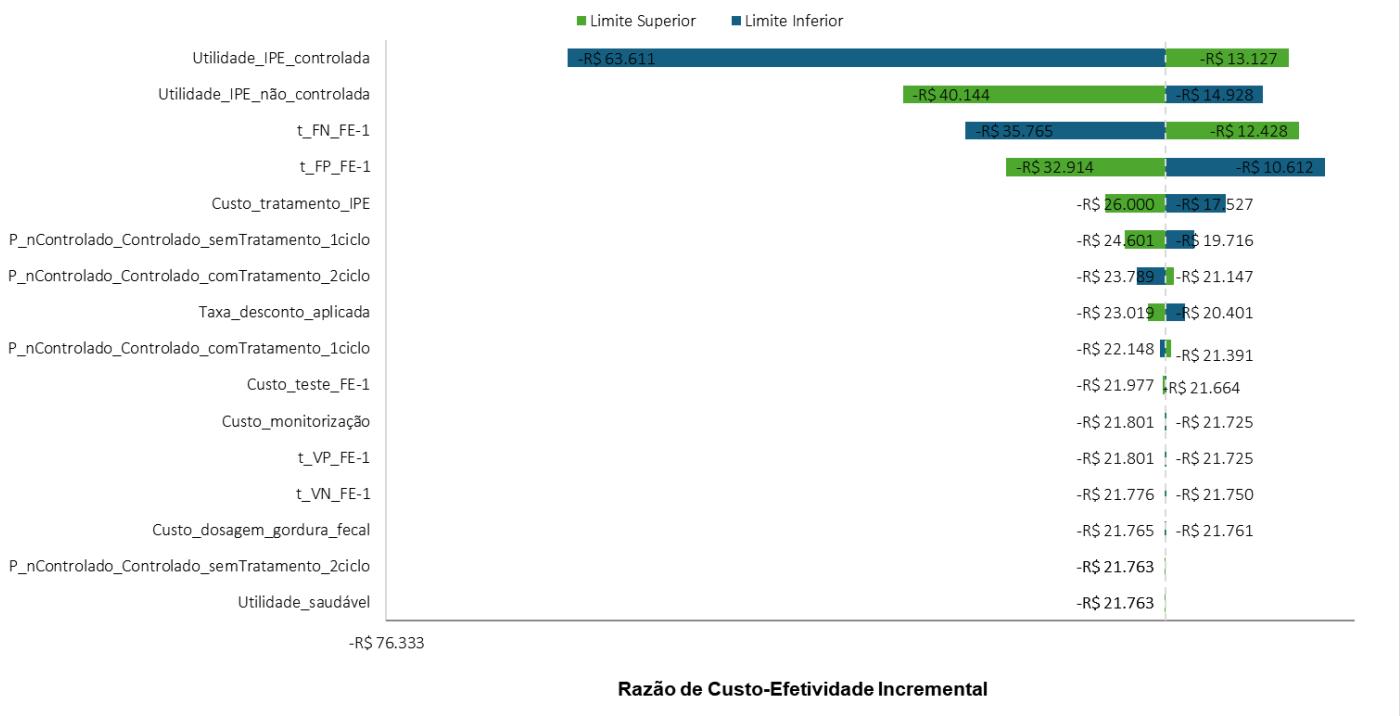


**Figura 19.** Curva de aceitabilidade - Elastase-1 fecal *versus* dosagem de gordura fecal de 72 horas.

Fonte: elaboração própria.

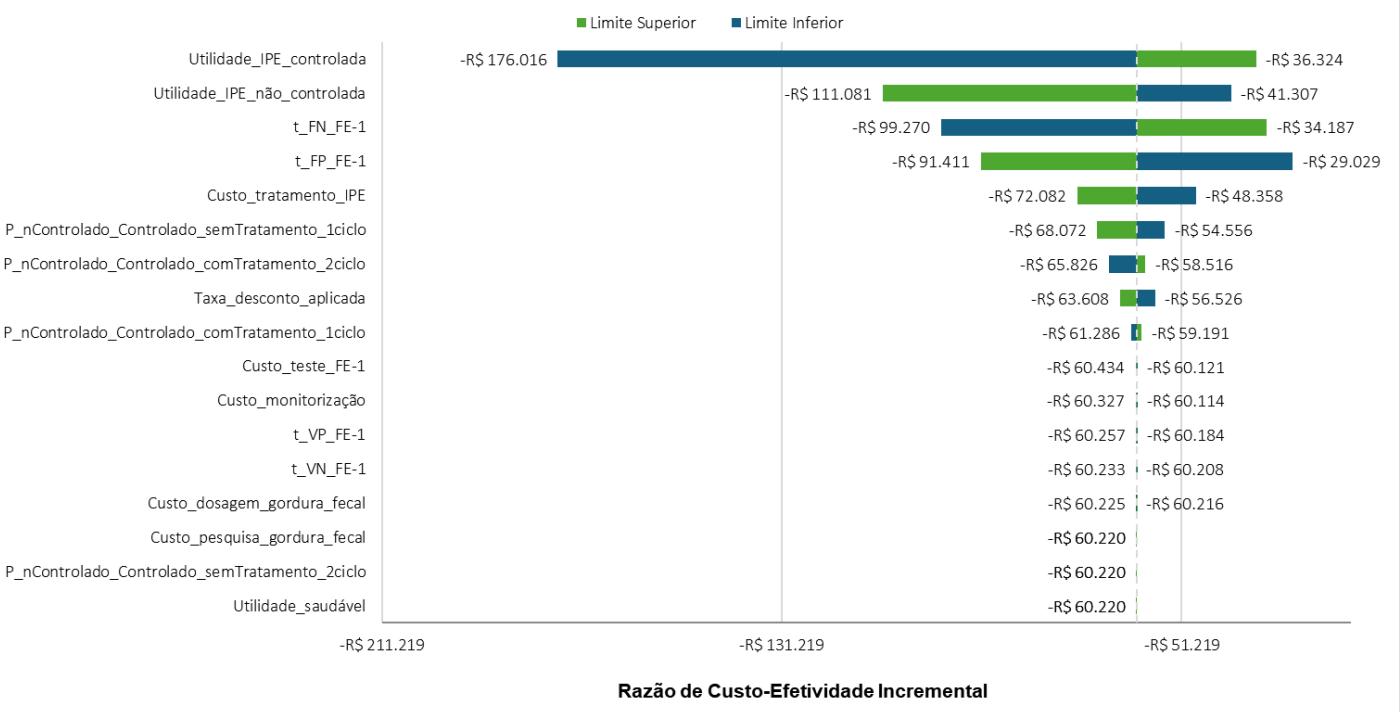
Por meio da análise de sensibilidade determinística univariada, a maior variação identificada foi decorrente da variação da utilidade da IPE controlada, seguida da utilidade da IPE não controlada e do fator de correção, conforme apresentado na Figura 20 e na Figura 21.

**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado**  
**Elastase-1 fecal versus Dosagem de gordura fecal de 72h (sem fator de correção)**



**Figura 20.** Diagrama de tornado - Elastase-1 fecal versus dosagem de gordura fecal de 72 horas (sem fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.

**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado**  
**Elastase-1 fecal versus Dosagem de gordura fecal de 72h (com fator de correção)**



**Figura 21.** Diagrama de tornado - Elastase-1 fecal versus dosagem de gordura fecal de 72 horas (com fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.

## 5.2 Elastase-1 fecal versus Pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III

O resultado da análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, comparado à pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III apresenta maior benefício clínico a um menor custo total, apresentando RCEI dominante de -R\$ 90.186 por QALY ganho para a análise com custos sem fator de correção e RCEI de -R\$ 253.319 por QALY ganho para a análise com custos ajustados pelo fator de correção , conforme apresentado na Tabela 2.

**Tabela 8.** Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade

| Estratégia                                     | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade | Efetividade incremental | RCEI (R\$) |
|--|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------|
| <b>Análise sem fator de correção</b>           |             |                         |             |                         |            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal com Sudan III</b> | 49.809      | -                       | 14,101      | -                       | -          |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                        | 18.410      | -31.398                 | 14,449      | 0,348                   | -90.186    |
| <b>Análise com fator de correção</b>           |             |                         |             |                         |            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal com Sudan III</b> | 139.464     | -                       | 14,101      | -                       | -          |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                        | 51.272      | -88.192                 | 14,449      | 0,348                   | -253.319   |

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística corrobora o resultado do caso base e demonstra um leve potencial de menor efetividade; no entanto todas as simulações demonstram menor custo em comparação à pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III (análise sem fator de correção: IIQ -R\$ 128.568 - -R\$ 52.002; análise com fator

de correção: IIQ -R\$ 359.212 - -R\$ 188.227), conforme demonstra a Figura 22 e a

Análise de sensibilidade probabilística (com fator de correção)

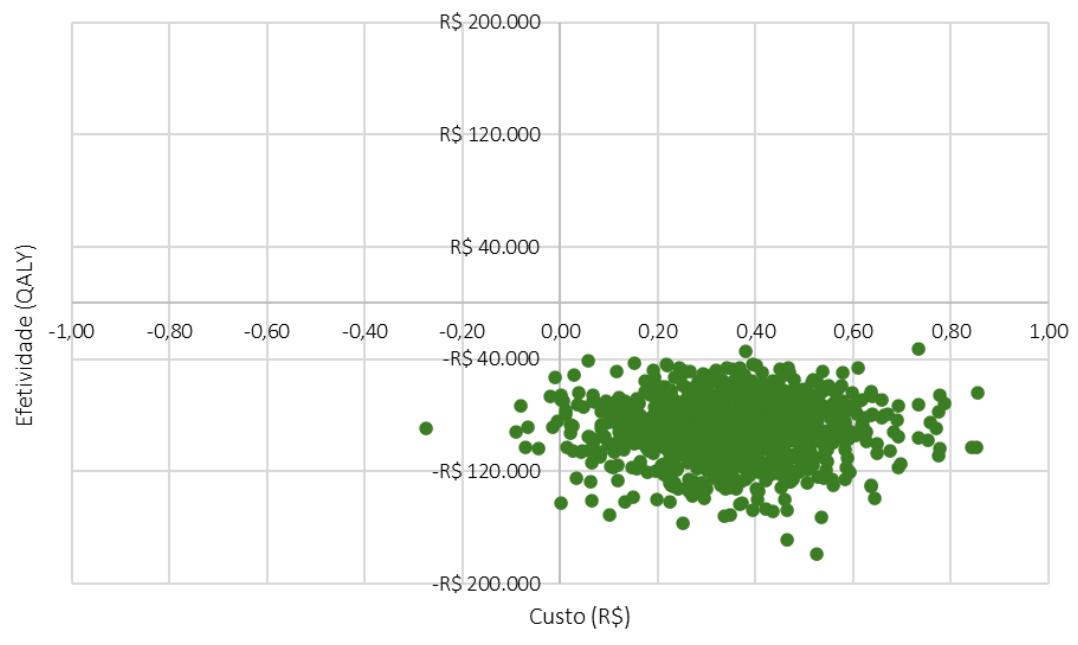


Figura 23.

Análise de sensibilidade probabilística (sem fator de correção)

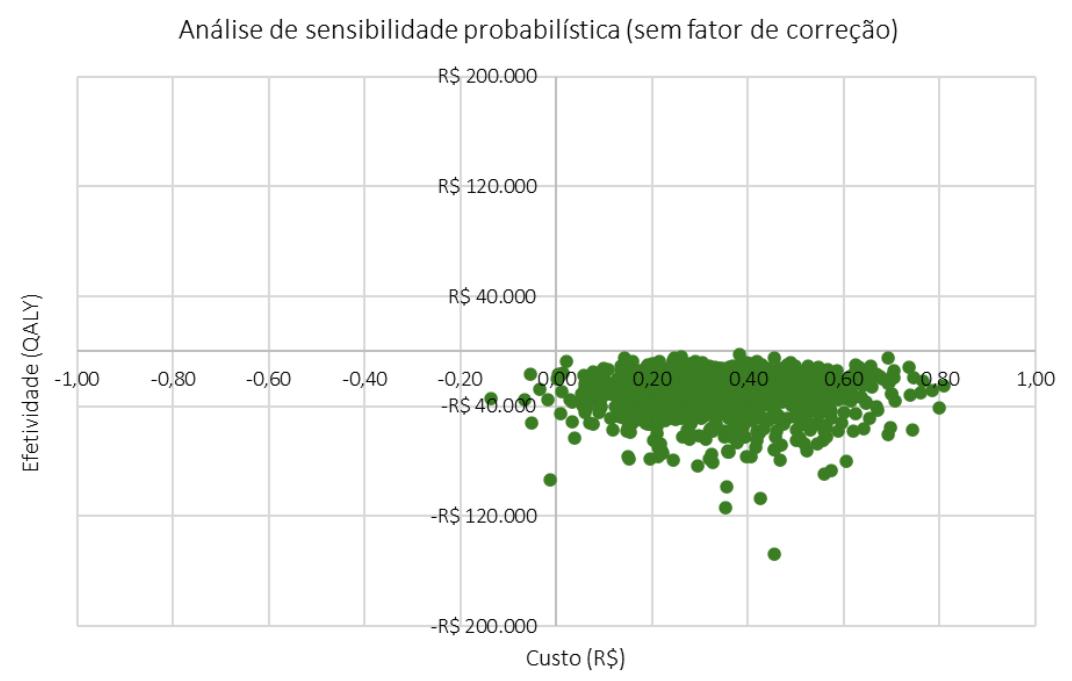
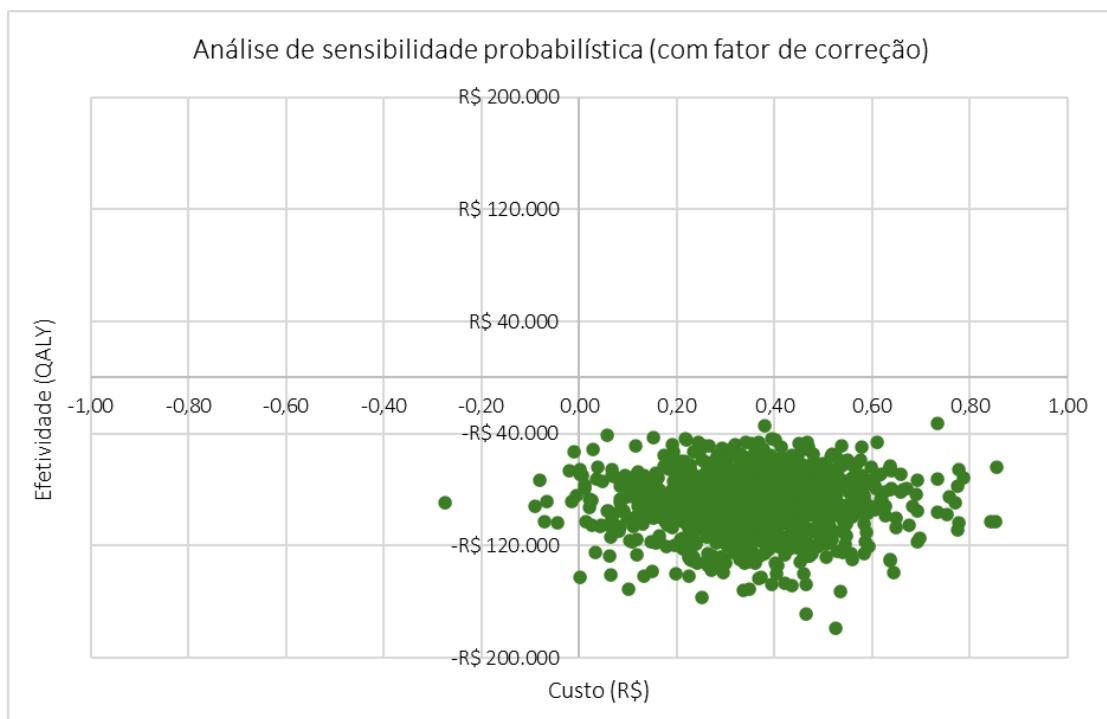
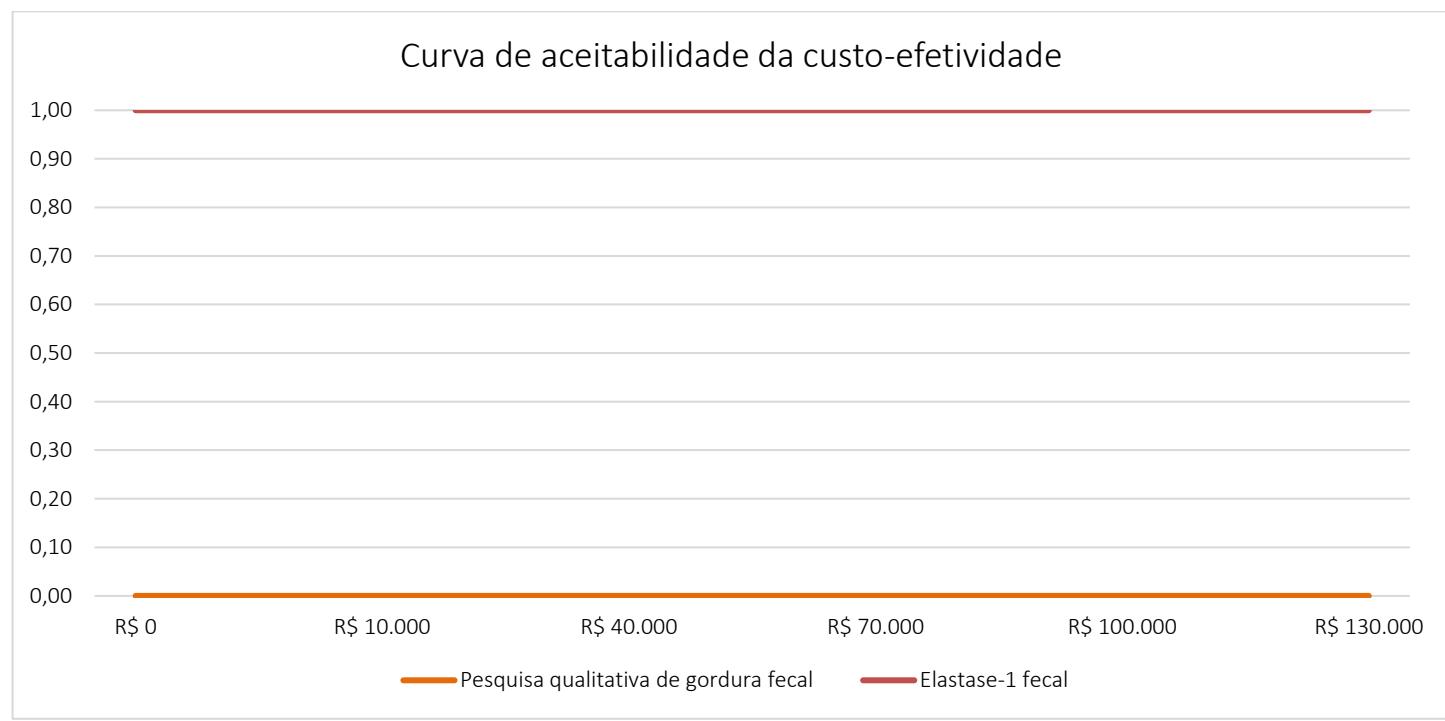


Figura 22. Gráfico de dispersão - Pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III versus Elastase-1 fecal (sem fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.



**Figura 23.** Gráfico de dispersão - Pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III versus Elastase-1 fecal (com fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.

Além disso, por meio do gráfico das curvas de aceitabilidade (para ambas as análises), apresentado a seguir, é possível observar que o teste de EF-1 para indivíduos com suspeita de IPE é custo-efetivo independente do limiar de disposição a pagar (Figura 24).



**Figura 24.** Curva de aceitabilidade - Pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III versus Elastase-1 fecal.  
Fonte: elaboração própria.

Da mesma forma que a análise anterior, a análise de sensibilidade determinística univariada demonstrou que o parâmetro de maior impacto foi a utilidade da IPE controlada, seguida da utilidade da IPE não controlada e do fator de correção (Figura 25) e

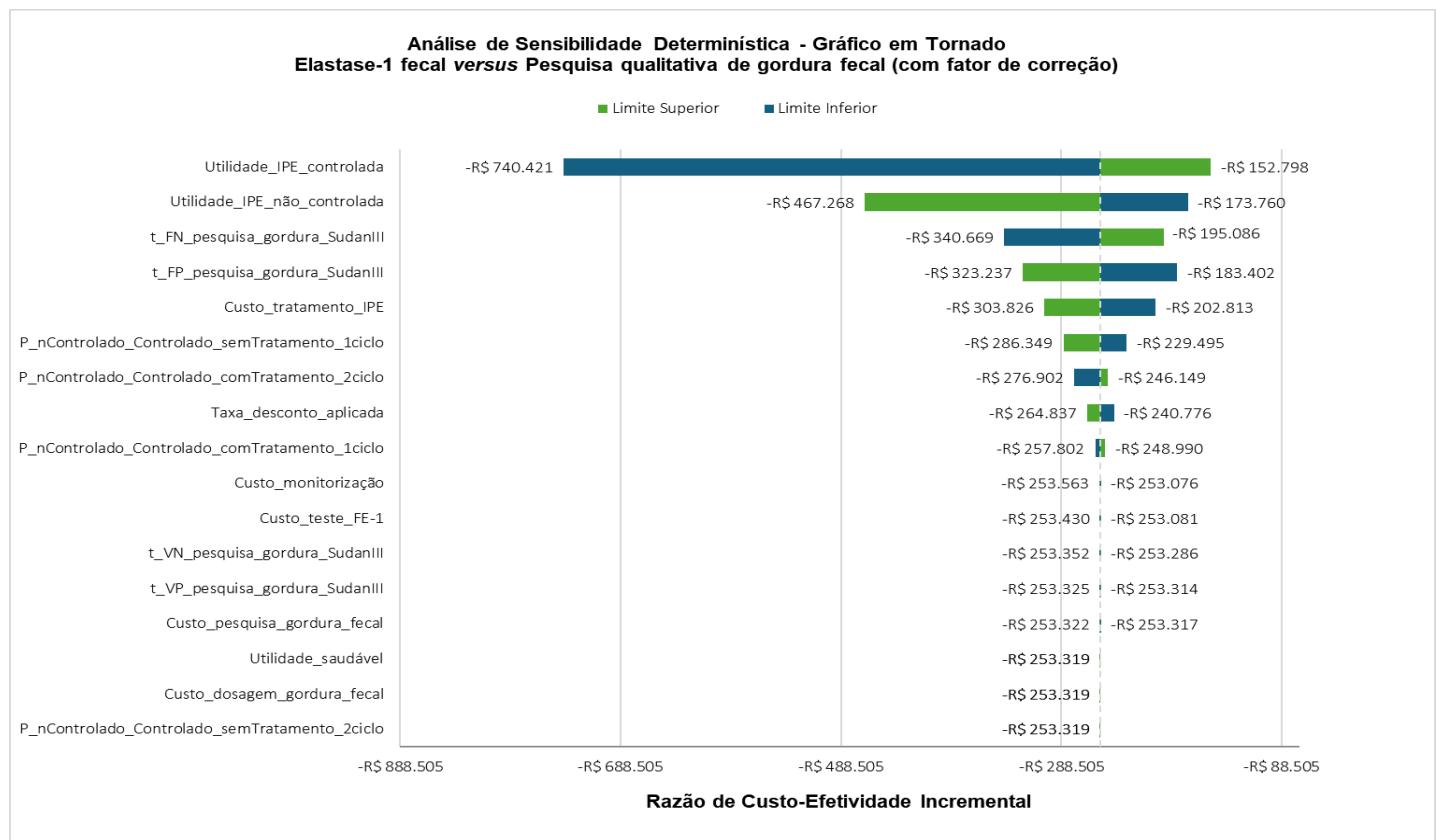
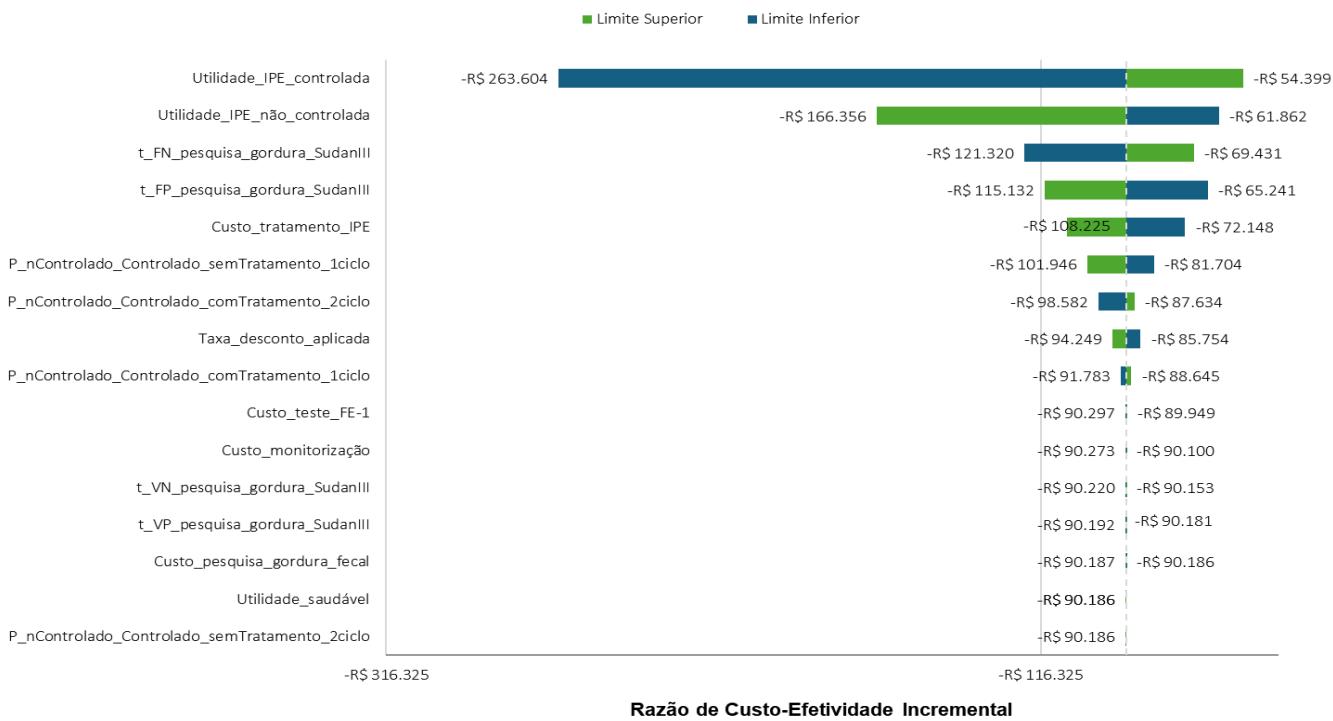


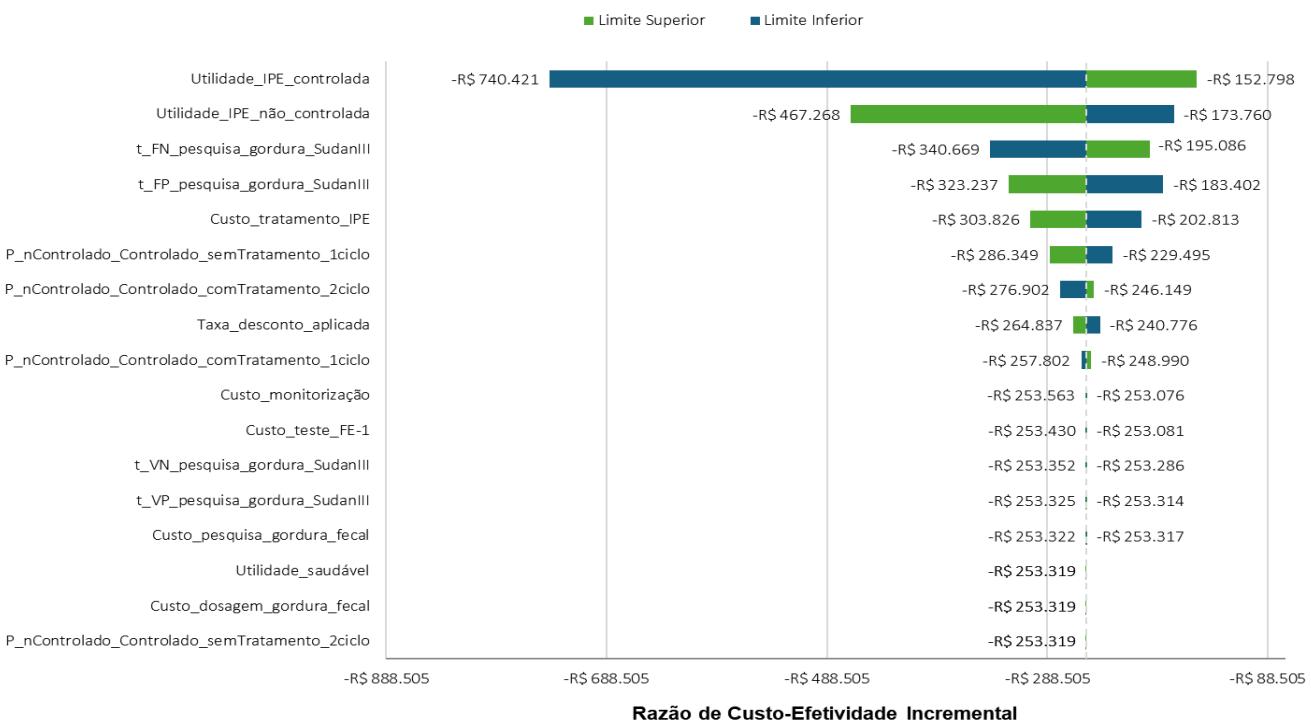
Figura 26).

**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado**  
**Elastase-1 fecal versus Pesquisa qualitativa de gordura fecal (sem fator de correção)**



**Figura 25.** Diagrama de tornado - Pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III versus Elastase-1 fecal (sem fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.

**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado**  
**Elastase-1 fecal versus Pesquisa qualitativa de gordura fecal (com fator de correção)**



**Figura 26.** Diagrama de tornado - Pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III versus Elastase-1 fecal (com fator de correção).  
Fonte: elaboração própria.

## 5. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

O resultado da análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, demonstrou que o teste de EF-1 apresenta menor benefício clínico a um maior custo total quando comparado à dosagem de gordura fecal de 72 horas, apresentando uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) dominada em comparação à dosagem de gordura fecal de 72 horas. Por outro lado, a análise de custo-utilidade para a realização do teste de EF-1 em indivíduos com suspeita de IPE, comparado à pesquisa de gordura fecal com coloração de Sudan III apresenta maior benefício clínico a um menor custo total, apresentando RCEI dominante de -R\$ 90.186 por QALY ganho.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente:

- Os valores de utilidade foram extraídos de estudos internacionais, devido à ausência de dados nacionais para esta população;
- A dosagem de gordura fecal de 72h é frequentemente apontada como um teste oneroso, devido à necessidade de ingestão elevada de gordura e recolhimento das fezes, por 72 horas. No entanto, não foi identificada evidência para aplicar a desutilidade do teste a este modelo;
- A aceitabilidade dos pacientes aos testes pode ser diferente a depender da alternativa, no entanto, não foi possível adicionar este parâmetro ao modelo devido à ausência desta evidência;
- As probabilidades de transição foram extraídas de um único estudo, internacional;
- Foram considerados apenas custos de tratamento com pancreatina e acompanhamento;
- Para a comparação de EF-1 e dosagem de gordura fecal de 72 horas, a dosagem de gordura fecal de 72 horas foi considerada o resultado 100% verdadeiro, enquanto para a comparação de EF-1 e pesquisa qualitativa de gordura fecal, a EF-1 foi considerada o teste de referência.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2<sup>a</sup> edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMJ. 2022 Jan 11; e067975.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA N° 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições. SECRETARIA DE

ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 16]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes>

4. Chowdhury SD, Kurien RT, Ramachandran A, Joseph AJ, Simon EG, Dutta AK, et al. Pancreatic exocrine insufficiency: Comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. Indian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Oct 25];35(6):441–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-016-0714-4>
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. PORTARIA N° 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016.
6. Em 2022, expectativa de vida era de 75,5 anos | Agência de Notícias [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>
7. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>
8. Morawski JH, Prüfert A, Van Engen A, Foerster D, Sander-Struckmeier S, Małecka-Panas E, et al. Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. J Med Econ [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Feb 4];15(SUPPL. 1):15–25. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696998.2012.737882>
9. Poulose BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing Choledocholithiasis Management: A Cost-effectiveness Analysis. Archives of Surgery [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Feb 4];142(1):43–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/399595>
10. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An Off-the-Shelf Help List. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X0102100404> [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2024 Feb 4];21(4):288–94. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X0102100404?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X0102100404?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
11. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 23];19(1):1–7. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
12. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 4]. Available from: [https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes\\_Metodologicas\\_Qualidade\\_de\\_Vida\\_em\\_Analises\\_Economicas.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf)

13. Ministério da Saúde. BRASIL. PORTARIA Nº 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Brasil; 2016 p. 13.
14. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/ inicio.jsp>
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2022 Nov 16]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
16. TabelaPregao.452020.155902 [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://preguinho.ifrn.edu.br/?uasg=155902&pregao=452020>
17. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 1st ed. 2006. 256.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Nov 30]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)
19. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. Value Health. 2012 Sep;15(6):843–50.
20. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. Pharmacoconomics. 2009 Jul;27(7):533–45.

## **MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **Análise de Impacto Orçamentário**

**Teste da elastase-1 fecal para diagnóstico de Insuficiência Pancreática  
Exócrina**

Brasília - DF

2024

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário da proposta de incorporação do teste de elastase-1 fecal para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina em comparação aos testes disponíveis (dosagem da gordura fecal de 72h e pesquisa qualitativa de gordura fecal com a coloração de Sudan III) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandado pelo Sectics. A análise de impacto orçamentário foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Insuficiência Pancreática Exócrina.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) para representar uma possível incorporação do teste de elastase-1 fecal (EF-1) comparada a outros exames de dosagem de gordura fecal (72h ou com coloração de Sudan III), para o diagnóstico de Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE). Para a AIO foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (1).

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 População

A população elegível foi de indivíduos com suspeita de IPE, que poderiam ser saudáveis, com pancreatite crônica, diabetes mellitus tipo 1, neoplasias ou outra condição clínica. No entanto, não foram considerados elegíveis indivíduos com fibrose cística e suspeita de IPE, uma vez que a IPE nesses pacientes é tratada no PCDT específico da condição (2).

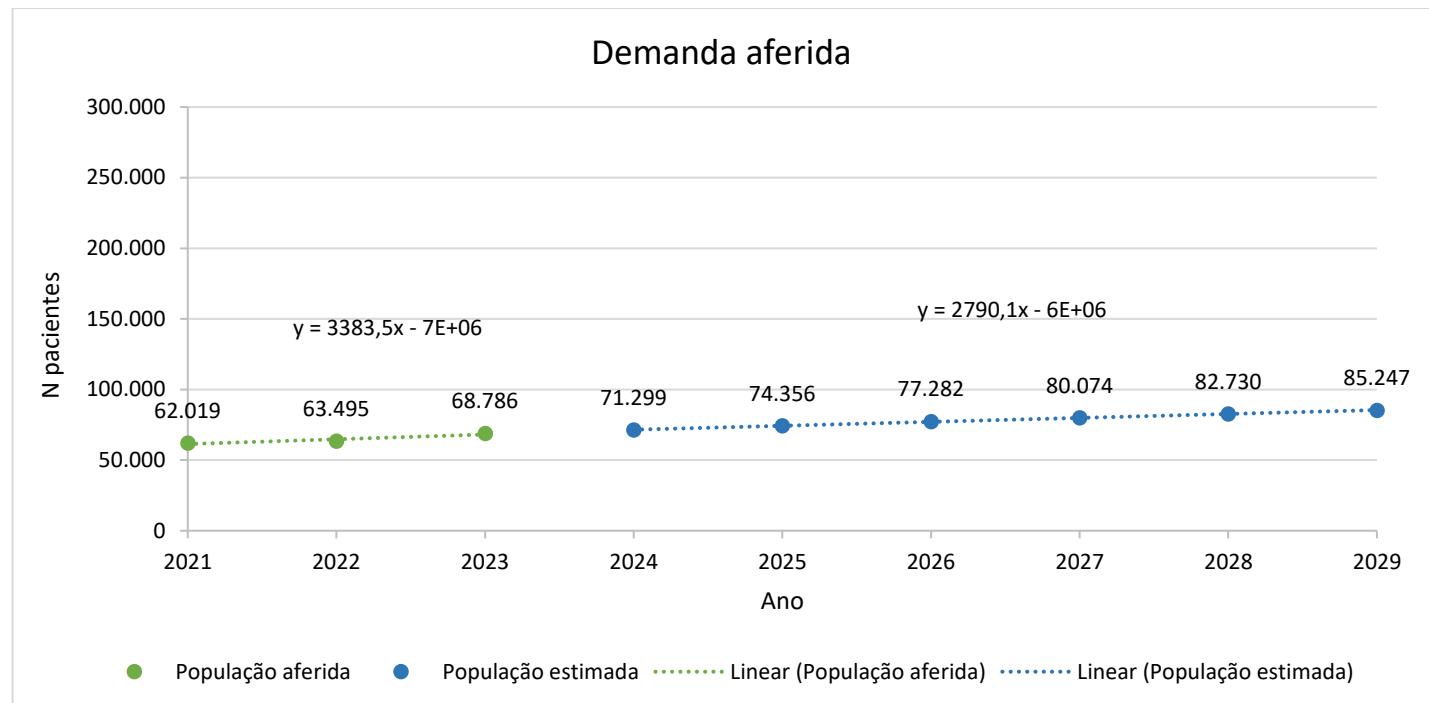
Para o cálculo da população elegível utilizou-se o método da demanda aferida, sendo que os dados foram extraídos do Datasus, via TabNET (3). Foram resgatados os números de procedimentos realizados para Dosagem de gordura fecal (02.02.04.002-0) e Pesquisa de gordura fecal (02.02.04.007-0), com base nos códigos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) (4), para cálculo do número de exames realizados entre os anos 2017 e 2023 (Quadro). Foram considerados os anos entre 2021 e 2023, uma vez que para os anos de 2017 a 2020, o número total de exames diferiu substancialmente dos demais anos, tendo um decaimento no número de exames realizados, que volta a crescer a partir de 2021 e então assume uma tendência de crescimento. Ao aplicar a média considerando todos os anos (2017-2023) e média para os anos de 2021 a 2023, elas foram similares (65.025 e 64.767, respectivamente). Desta forma, para aproveitar a tendência de crescimento dos últimos anos, para o cálculo da demanda aferida, utilizou-se o número de exames realizados entre 2021 e 2023.

**Quadro 1.** Número de exames para detecção de gordura fecal realizado no SUS

| Ano  | Dosagem de gordura fecal | Pesquisa de gordura fecal |
|------|--------------------------|---------------------------|
| 2021 | 4.459                    | 57.560                    |
| 2022 | 4.562                    | 58.933                    |
| 2023 | 4.900                    | 63.886                    |

Fonte: extraído do Datasus, via TabNET (3).

Considerando os dados retrospectivos extraídos do Datasus, calculou-se a linearidade do crescimento do número de usuários, observando-se linearidade ( $R^2 = 0,897792451$ ). Desta forma, utilizando tendência linear, a população foi estimada para os anos seguintes, conforme apresentado na Figura 27.



**Figura 27.** Estimativa da população, baseada na demanda aferida.

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, foram subtraídos do número total, os exames realizados para pacientes com fibrose cística, considerando o cálculo realizado no relatório de recomendação da EF-1 para pacientes com fibrose cística (5), quando os pesquisadores consideraram que dentre os 386 nascidos vivos com novo diagnóstico de fibrose cística, todos fariam uma vez o teste diagnóstico e metade destes repetiria o exame diagnóstico no ano seguinte, por serem inicialmente negativos. Desta forma, foram subtraídos 579 exames do total, para cada ano de análise.

Para efeito desta análise, considerou-se que, exceto os exames em pacientes com fibrose cística, cada exame foi realizado por um usuário. Sendo assim, utilizando o cálculo de tendência para os anos posteriores, o número de usuários foi extrapolado e a população elegível para os anos de 2025 a 2029 está disposta detalhadamente no Quadro 8.

**Quadro 16.** População elegível para cálculo do impacto orçamentário.

|   | 2024          | 2025          | 2026          | 2027          | 2028          | 2029          |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>População da demanda aferida</b>                       | 71.299        | 74.356        | 77.282        | 80.074        | 82.730        | 85.247        |
| <b>Testes realizados em pacientes com fibrose cística</b> | 579           | 579           | 579           | 579           | 579           | 579           |
| <b>População elegível</b>                                 | <b>70.720</b> | <b>73.777</b> | <b>76.703</b> | <b>79.495</b> | <b>82.151</b> | <b>84.668</b> |

Fonte: elaboração própria.

## 4.2 Market share e taxa de difusão

O market share considerando o cenário atual e os cenários alternativos para IPE foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia, considerando estimativas propostas pelos pareceristas do NATS, ou seja, de forma arbitrária. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análises de cenário.

O cenário atual foi baseado no número de exames realizados para os procedimentos Dosagem de gordura fecal (02.02.04.002-0) e Pesquisa de gordura fecal (02.02.04.007-0), extraído do Datasus, sendo que aproximadamente 10% dos testes realizados foram de dosagem de gordura fecal e 90% de pesquisa de gordura fecal (Quadro 9).

O cenário alternativo 1 propõe uma difusão mais conservadora com uma taxa de difusão de 10% ao ano, chegando em 50% aos cinco anos da análise, ao passo que o cenário alternativo 2, apresenta uma difusão mais otimista, com uma taxa de difusão de 10% ao ano, iniciando em 50% de difusão (Quadro 9).

No cenário alternativo 2, a pesquisa de gordura fecal perde maior parcela de mercado, considerando a pobre acurácia identificada na Revisão Sistemática (para maiores detalhes, ver Material Suplementar 1 – Síntese das evidências).

**Quadro 3.** Cenário atual e alternativos utilizados no impacto orçamentário.

|                              | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Cenário atual</b>         |       |       |       |       |       |
| Dosagem de gordura fecal     | 10%   | 10%   | 10%   | 10%   | 10%   |
| Pesquisa de gordura fecal    | 90%   | 90%   | 90%   | 90%   | 90%   |
| Elastase-1 fecal             | -     | -     | -     | -     | -     |
| <b>Cenário alternativo 1</b> |       |       |       |       |       |
| Dosagem de gordura fecal     | 9%    | 8%    | 7%    | 6%    | 5%    |
| Pesquisa de gordura fecal    | 81%   | 72%   | 63%   | 54%   | 45%   |
| Elastase-1 fecal             | 10%   | 20%   | 30%   | 40%   | 50%   |
| <b>Cenário alternativo 2</b> |       |       |       |       |       |
| Dosagem de gordura fecal     | 9%    | 8%    | 7%    | 6%    | 5%    |
| Pesquisa de gordura fecal    | 41%   | 32%   | 23%   | 14%   | 5%    |
| Elastase-1 fecal             | 50%   | 60%   | 70%   | 80%   | 90%   |

Fonte: elaboração própria.

## 4.3 Perspectiva

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

#### 4.4 Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, não sendo aplicada taxa de desconto, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do MS (1).

#### 4.5 Custos

O modelo incluiu apenas custos dos testes, conforme recomendação do PCDT de IPE (6). Os dois testes avaliados como comparadores estão disponíveis no SigTap (4) e, portanto, foram utilizados os valores disponíveis na Tabela. Por outro lado, para identificação do custo do teste de EF-1 foram realizadas buscas por pregões eletrônicos para contratação de empresas especializadas, uma vez que o teste ainda não se encontra disponível no SigTap. Os custos utilizados no modelo estão dispostos de forma detalhada no

Quadro 7.

O fator de correção de 2,8 foi aplicado sobre os custos SigTap e utilizados em um cenário adicional para todas as análises realizadas, sendo estas chamadas de análise sem e com ajuste do fator de correção (7).

Quadro 4. Custos utilizados no modelo.

| Recurso   | Valor utilizado em R\$ | Custo em R\$ ajustado pelo fator de correção (2,8) | Fonte             |
|---|------------------------|--|-------------------|
| Dosagem de gordura fecal (02.02.04.002-0)<br>(para dosagem de 72 horas)           | 3,04                   | 8,51   | SIGTAP/Datasus    |
| Pesquisa de gordura fecal (02.02.04.007-0)<br>(utilizando coloração de Sudan III) | 1,65                   | 4,62   | SIGTAP/Datasus    |
| Elastase fecal (Pregão eletrônico Nº 00045/2020)                                  | 123,27                 | 123,27 (154,18*)                                   | Tabela Pregão (8) |

Fonte: elaboração própria. Nota: \*o valor do teste de elastase fecal, foi corrigido conforme Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) produzido pelo IBGE para o período de 2020 a 2024 (índice de correção no período: 1,25074430).

#### 4.6 Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação foi definida da seguinte forma, a depender do parâmetro:

- Os custos da dosagem e da pesquisa de gordura fecal tiveram uma variação de ±20,0%;
- O custo da EF-1 variou conforme valores identificados em dispensa de licitação para contratação emergencial (R\$ 237,00) e o valor de referência de abertura de um pregão presencial (R\$ 115,67).

## 4.7 Validação

Segundo diretrizes de boas práticas de modelagem (9,10), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

## 5. RESULTADOS

Conforme demonstrado na

Tabela 3, observa-se que a possível incorporação da EF-1 para pacientes com suspeita de IPE, considerando um cenário com aumento da difusão de 10% ao ano, chegando a 50% em cinco anos, gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.938.191. Por outro lado, ao considerar um cenário com taxa de difusão com aumento de 10% ao ano, iniciando em 50% no primeiro ano, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 41.296.364 em cinco anos da análise. Além disso, não é observado grande impacto ao aplicar o fator de correção de 2,8, sendo que para o cenário alternativo 1, a possível incorporação da EF-1 para pacientes com suspeita de IPE gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.559.136, enquanto para o cenário alternativo 2, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 40.462.489 em cinco anos da análise.

**Tabela 9.** Resultados do Impacto Orçamentário.

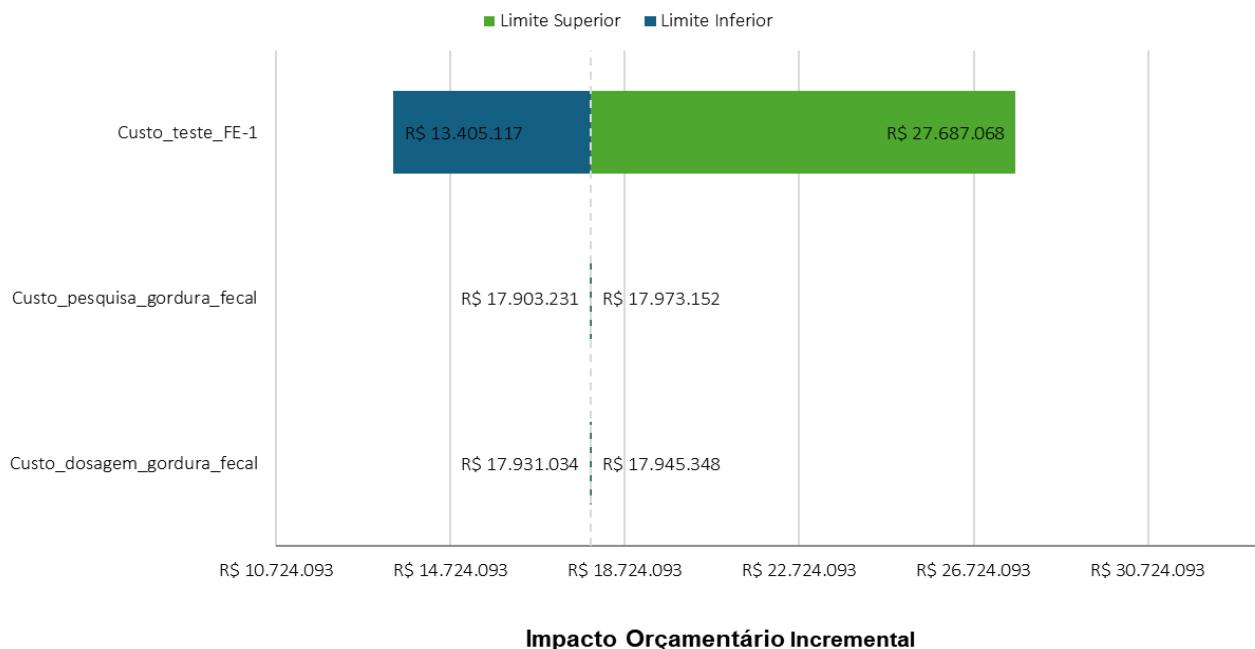
|   | Ano 1                | Ano 2                | Ano 3                | Ano 4                | Ano 5                |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Análises sem fator de correção</b>   |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>Cenário atual</b>                    |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 21.499           | R\$ 22.428           | R\$ 23.318           | R\$ 24.167           | R\$ 24.974           |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 105.020          | R\$ 109.558          | R\$ 113.903          | R\$ 118.050          | R\$ 121.994          |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 0                |
| <b>Cenário atual</b>                    | R\$ 126.519          | R\$ 131.986          | R\$ 137.221          | R\$ 142.217          | R\$ 146.968          |
| <b>Cenário alternativo 1</b>            |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 19.349           | R\$ 17.942           | R\$ 16.322           | R\$ 14.500           | R\$ 12.487           |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 94.518           | R\$ 87.646           | R\$ 79.732           | R\$ 70.830           | R\$ 60.997           |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 1.090.367        | R\$ 2.274.972        | R\$ 3.547.802        | R\$ 4.902.628        | R\$ 6.333.007        |
| <b>Cenário alternativo 1</b>            | R\$ 1.204.234        | R\$ 2.380.561        | R\$ 3.643.857        | R\$ 4.987.958        | R\$ 6.406.491        |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 1.077.716</b> | <b>R\$ 2.248.575</b> | <b>R\$ 3.506.636</b> | <b>R\$ 4.845.741</b> | <b>R\$ 6.259.524</b> |
| <b>Cenário alternativo 2</b>            |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 19.349           | R\$ 17.942           | R\$ 16.322           | R\$ 14.500           | R\$ 12.487           |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 47.842           | R\$ 38.954           | R\$ 29.109           | R\$ 18.363           | R\$ 6.777            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 5.451.837        | R\$ 6.824.917        | R\$ 8.278.205        | R\$ 9.805.256        | R\$ 11.399.413       |

|   | Ano 1                | Ano 2                | Ano 3                | Ano 4                | Ano 5                 |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Cenário alternativo 2</b>            | R\$ 5.519.029        | R\$ 6.881.813        | R\$ 8.323.636        | R\$ 9.838.120        | R\$ 11.418.678        |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 5.392.510</b> | <b>R\$ 6.749.827</b> | <b>R\$ 8.186.415</b> | <b>R\$ 9.695.903</b> | <b>R\$ 11.271.710</b> |
| <b>Análises com fator de correção</b>   |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Cenário atual</b>                    |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 60.197           | R\$ 62.799           | R\$ 65.289           | R\$ 67.666           | R\$ 69.927            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 294.056          | R\$ 306.763          | R\$ 318.929          | R\$ 330.541          | R\$ 341.583           |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 0                 |
| <b>Cenário atual</b>                    | R\$ 354.253          | R\$ 369.561          | R\$ 384.219          | R\$ 398.207          | R\$ 411.510           |
| <b>Cenário alternativo 1</b>            |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 54.177           | R\$ 50.239           | R\$ 45.702           | R\$ 40.600           | R\$ 34.963            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 264.650          | R\$ 245.410          | R\$ 223.251          | R\$ 198.325          | R\$ 170.792           |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 1.090.367        | R\$ 2.274.972        | R\$ 3.547.802        | R\$ 4.902.628        | R\$ 6.333.007         |
| <b>Cenário alternativo 1</b>            | R\$ 1.409.195        | R\$ 2.570.621        | R\$ 3.816.755        | R\$ 5.141.553        | R\$ 6.538.762         |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 1.054.942</b> | <b>R\$ 2.201.060</b> | <b>R\$ 3.432.536</b> | <b>R\$ 4.743.345</b> | <b>R\$ 6.127.252</b>  |
| <b>Cenário alternativo 2</b>            |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Dosagem de gordura fecal</b>         | R\$ 54.177           | R\$ 50.239           | R\$ 45.702           | R\$ 40.600           | R\$ 34.963            |
| <b>Pesquisa de gordura fecal</b>        | R\$ 133.959          | R\$ 109.071          | R\$ 81.504           | R\$ 51.417           | R\$ 18.977            |
| <b>Elastase-1 fecal</b>                 | R\$ 5.451.837        | R\$ 6.824.917        | R\$ 8.278.205        | R\$ 9.805.256        | R\$ 11.399.413        |
| <b>Cenário alternativo 2</b>            | R\$ 5.639.973        | R\$ 6.984.227        | R\$ 8.405.411        | R\$ 9.897.274        | R\$ 11.453.354        |
| <b>Impacto orçamentário incremental</b> | <b>R\$ 5.285.721</b> | <b>R\$ 6.614.666</b> | <b>R\$ 8.021.193</b> | <b>R\$ 9.499.066</b> | <b>R\$ 11.041.844</b> |

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, para ambos os cenários, o parâmetro de maior impacto no valor acumulado em cinco anos foi o custo do teste da EF-1, ao utilizar o valor máximo (R\$ 237,00). No entanto, todas as variações resultaram na permanência do valor acumulado em cinco anos em incremento de custo ao sistema, conforme demonstrado nas Figura 28 a Figura 31.

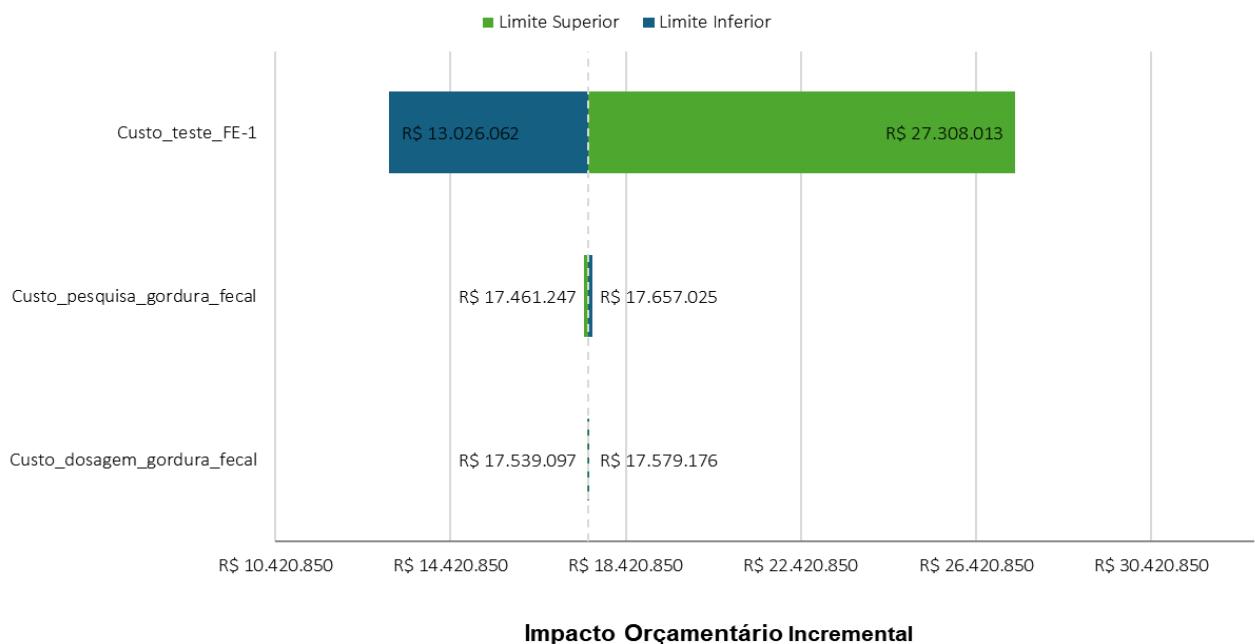
**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado  
Cenário alternativo 1 (sem fator de correção)**



**Figura 28.** Análise de sensibilidade determinística do tipo gráfico em tornado para o valor acumulado em cinco anos para o cenário alternativo 1 (sem fator de correção).

Fonte: elaboração própria.

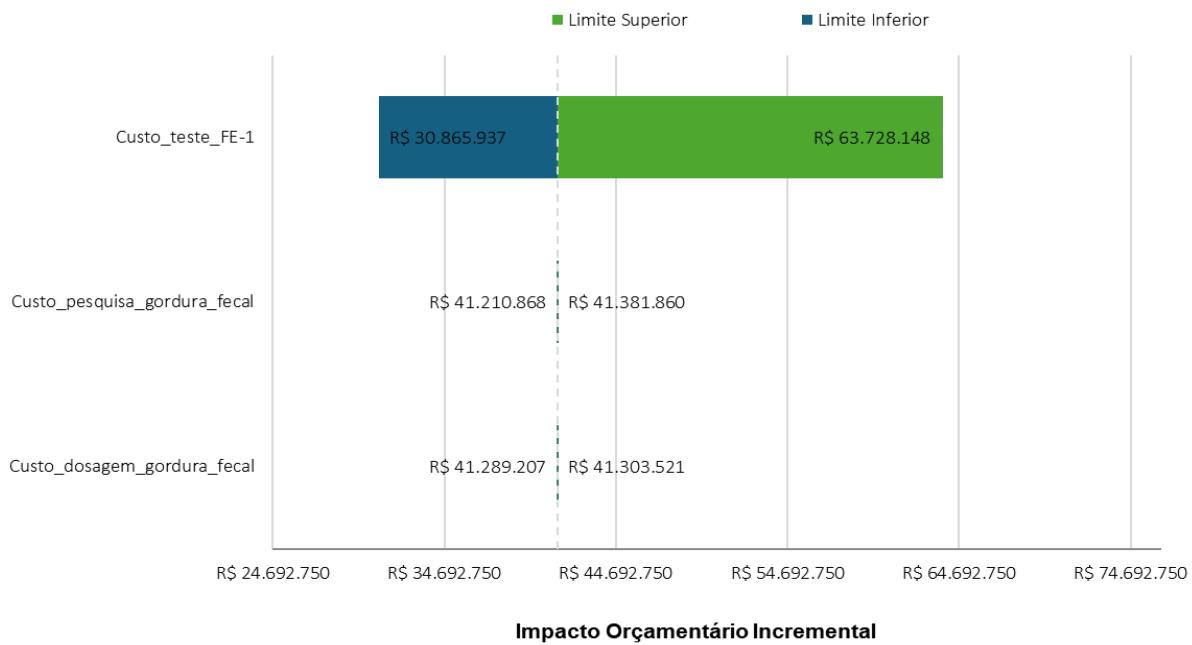
**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado  
Cenário alternativo 1 (com fator de correção)**



**Figura 29.** Análise de sensibilidade determinística do tipo gráfico em tornado para o valor acumulado em cinco anos para o cenário alternativo 1 (com fator de correção).

Fonte: elaboração própria.

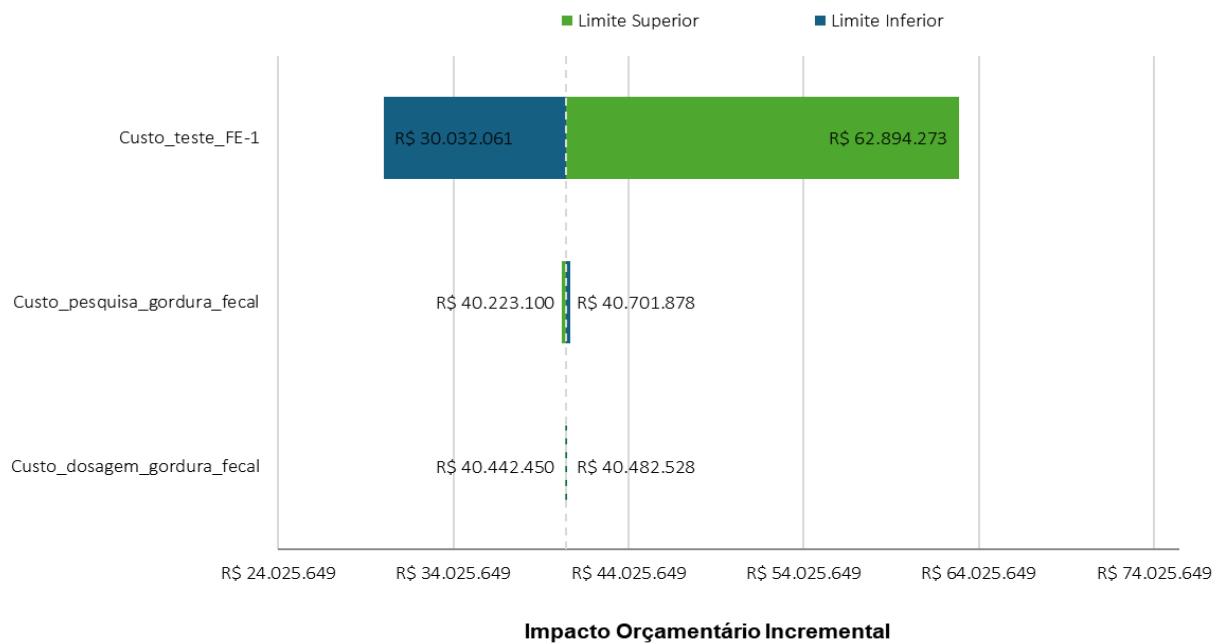
**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado**  
**Cenário alternativo 2 (sem fator de correção)**



**Figura 30.** Análise de sensibilidade determinística do tipo gráfico em tornado para o valor acumulado em cinco anos para o cenário alternativo 2 (sem fator de correção).

Fonte: elaboração própria.

**Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado**  
**Cenário alternativo 2 (com fator de correção)**



**Figura 31.** Análise de sensibilidade determinística do tipo gráfico em tornado para o valor acumulado em cinco anos para o cenário alternativo 2 (com fator de correção).

Fonte: elaboração própria.

## 6. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

A análise de impacto orçamentário da possível incorporação do teste de EF-1 para pacientes com suspeita de IPE, para o cenário alternativo 1, gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.938.191 e para o cenário alternativo 2 observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 41.296.364 em cinco anos da análise. Similarmente, ao aplicar o fator de correção de 2,8, para o cenário alternativo 1, o teste da EF-1 para pacientes com suspeita de IPE gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$ 17.559.136, enquanto para o cenário alternativo 2, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$ 40.462.489 em cinco anos da análise. Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas demonstram que o parâmetro com maior influência no custo acumulado em cinco anos foi o custo do teste da EF-1; no entanto, permanece demonstrando incremento de custo ao sistema.

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas, sendo elas:

- A ausência de dados epidemiológicos para validação da população elegível;
- Variação substancial no número de exames realizados entre os anos de 2017 e 2020, diminuindo o tempo de análise para cálculo da demanda aferida;
- A aceitabilidade dos pacientes aos testes pode ser diferente a depender da alternativa, no entanto não foi possível adicionar este parâmetro ao modelo, devido à ausência desta evidência;
- Ausência de literatura para estimativa da taxa de difusão.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria 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. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA N° 25, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 16]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes>
3. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
4. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/ inicio.jsp>

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Teste de elastase pancreática fecal para pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com Fibrose Cística [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 2]. p. 106. Available from: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211124\\_Relatorio\\_Teste\\_Elastase\\_Pancreatica\\_Fecal\\_Fibros e\\_Cistica\\_CP105.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211124_Relatorio_Teste_Elastase_Pancreatica_Fecal_Fibros e_Cistica_CP105.pdf)
6. Ministério da Saúde. BRASIL. PORTARIA N° 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina. Brasil; 2016 p. 13.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2022 Nov 16]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
8. TabelaPregao.452020.155902 [Internet]. [cited 2024 Jan 31]. Available from: <https://preguinho.ifrn.edu.br/?uasg=155902&pregao=452020>
9. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. Value Health. 2012 Sep;15(6):843–50.
10. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. Pharmacoconomics. 2009 Jul;27(7):533–45.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**