

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE****CICLO 2019/2020**

<b>RESUMO EXECUTIVO</b>		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	117	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Teste da Procalcitonina	
<b>Indicação de uso</b>	Redução do tempo de uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Procedimento diagnóstico/terapêutico	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
37435.11POWbFCATF56	9715058	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

**CONTEXTO**

A sepse é caracterizada por uma resposta exacerbada do hospedeiro à infecção envolvendo ativação de vias inflamatórias, e alteração das funções cardiovasculares, autonômicas, neurológicas, hormonais, metabólicas e de coagulação. A sepse grave envolve disfunção aguda de um órgão ou hipoperfusão do tecido. O choque séptico é caracterizado por hipotensão persistente, mesmo após administração de vasoconstritores e reposição volêmica. A incidência mundial de sepse varia entre 11 a 300/100.000 habitantes por ano, com 15 a 19 milhões de novos casos por ano. As taxas de mortalidade são de aproximadamente 30% para sepse, 50% para sepse grave e 80% para choque séptico.

A administração de antibióticos de amplo espectro deve ser iniciada dentro de 1 hora, e posteriormente à identificação do patógeno ou melhora clínica, a troca por um antibiótico de menor espectro deve ser realizada.

A procalcitonina (PCT), um biomarcador indireto de infecções, está envolvida na manutenção dos níveis de cálcio no sangue.

A proteína C reativa é um biomarcador atualmente disponível no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde utilizado para complementar o diagnóstico da sepse. A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado, que em condições normais, sua concentração plasmática se mantém estável. A elevação da concentração plasmática acontece por trauma, inflamação ou outro fator que cause dano tecidual, como infecção. O monitoramento plasmático de PCR pode ser útil no diagnóstico ou prognóstico de sepse, porque sua redução pode significar resposta ao tratamento e

resolução da infecção. A PCR é um biomarcador inespecífico e não produz diagnóstico diferencial entre sepse e outras doenças.

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo produzido pela tireoide, precursor da calcitonina, que é o hormônio responsável pela concentração sanguínea de cálcio. Em resposta a estímulos inflamatórios e endotoxinas bacterianas, qualquer célula secretaria PCT, elevando sua concentração plasmática. O uso de PCT têm sido recomendado para antecipar o diagnóstico de sepse e otimização do uso de antibióticos.

Todos os quatro testes disponíveis atualmente, e com registro ativo na ANVISA, utilizam a técnica quantitativa B·R·A·H·M·S PCT™, com o princípio de ELISA sanduíche para a quantificação de PCT sérica, formando complexos anticorpoPCT-anticorpo. A principal diferença entre os testes é o mecanismo de detecção desses complexos, porém todos apresentam a mesma função. Os testes estão descritos a seguir: VIDAS B·R·A·H·M·S PCT™ (BioMeriéux); ELECSYS B·R·A·H·M·S PCT™ (Roche); ADVIA B·R·A·H·M·S PCT™ (Siemens) e B·R·A·H·M·S PCT™ Sensitive Kryptor (ThermoFisher).

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Para indicação da medida de efeito dos desfechos e graduação da qualidade da evidência, foi selecionada a revisão sistemática (RS) conduzida por Andriolo, et al (2017), por contemplar desfechos definidos no PICO e por ter sido conduzida com bom rigor metodológico, de acordo com o instrumento Assessing the Methodological Quality of Systematic Review (AMSTAR) versão 2.0.

Os resultados dos estudos incluídos na RS foram descritos de acordo com os seguintes desfechos:

### 1) **Mortalidade a longo prazo, mortalidade em 28 dias, mortalidade na alta da UTI e na alta hospitalar:**

A combinação dos estudos que avaliaram mortalidade a longo prazo revelou que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que fez dosagem de PCT ou teve terapia guiada por algoritmo baseado em PCT, e os grupos que receberam cuidado padrão com tratamento empírico ou dosagem de PCR. Qualidade da evidência avaliada pelo GRADE: baixa.

Também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para os desfechos de mortalidade em 28 dias (IC 95% 0,87 (0,59; 1,58), na alta da UTI (IC 95% 1,03 (0,5; 2,11) e na alta hospitalar (IC 95% 0,98 (0,75; 1,27). Qualidade da evidência avaliada pelo GRADE: baixa, baixa e moderada respectivamente.

### 2) **Duração da antibioticoterapia:**

Os pacientes do grupo de procalcitonina tiveram uma redução média de 1,28 dia (IC 95% -1,91; -0,61) de duração de antibioticoterapia. Qualidade da evidência avaliada pelo GRADE: muito baixa.

### 3) **Tempo de permanência na UTI:**

A revisão sistemática, considerando-se cinco estudos que avaliaram tempo de permanência na UTI revelou uma redução média de 2,05 dias (IC 95% -3,14; -0,97) para o grupo de PCT. Somente o estudo de Nobre, 2008, encontrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo da PCT. Qualidade da evidência avaliada pelo GRADE: baixa.

### 4) **Tempo total de internação:**

Com exceção de Oliveira, 2013, cinco dos seis estudos analisados encontraram redução do tempo total de internação no grupo de PCT, mas sem diferença estatisticamente significativa. Qualidade da evidência avaliada pelo GRADE: baixa.

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização, comparando a adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão e seguimento padrão somente, por não haver diferença entre a taxa de mortalidade com o teste de procalcitonina e o seguimento padrão. A perspectiva adotada foi a da Saúde Suplementar. O horizonte temporal foi definido como o tempo médio de internação em UTI, em que não era aplicável taxa de desconto. Desfecho Principal: tempo médio de UTI com procalcitonina, de 15 dias, obtido a partir das médias de dias de internação com seguimento padrão dos estudos incluídos na metanálise de Andriolo (2017), aplicando-se a dedução de 2 dias de UTI com o uso de procalcitonina. Foram aplicados os custos diretos relacionados aos exames (tabela CBHPM) e à diária de internação em UTI. O custo da terapia com antibióticos foi valorado, porém foi considerado como avaliação suplementar pelo proponente. O valor referente à diária de UTI considerou todos os procedimentos realizados e medicamentos usados no período de internação. Ao se considerar a redução de 2 dias de internação, em comparação ao seguimento padrão, foi obtida, com o uso da procalcitonina, uma economia de R\$ 6.387,61 ao longo do episódio de sepse em UTI (ILAS) e de R\$ 5.951,39 para o seguimento do paciente com sepse em enfermaria.

Entre as inconsistências listadas pelos pareceristas, citam-se: (a) Horizonte temporal não explicitado e justificado; (b) Fontes dos *inputs* aplicados no modelo não descritos (c) Os honorários médicos e o valor de teste de procalcitonina precisariam ser acrescentados ao custo total. Considerando-se as limitações apontadas na análise de impacto orçamentário (AIO), apresentada pelo demandante, e o provável cálculo superestimado do IO, os pareceristas recalcularam a AIO, considerando, como cenário de referência, o seguimento padrão e, como cenário alternativo, a adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão, na perspectiva da saúde suplementar, para um horizonte temporal de 5 anos. Para o cálculo da população elegível, à população adulta coberta pelos planos de saúde, foi aplicada a taxa de incidência de sepse de 290 casos a cada 100.000 habitantes por ano, pelo método epidemiológico. A População Elegível Média calculada, em 5 anos, foi de 104.230 por ano.

Foram avaliados 2 (dois) cenários: (1) Referência: 100% dos pacientes realizam o seguimento padrão para sepse; (2) Alternativo: *market share* variando de 10 a 30%, em 5 anos, com a inserção da nova tecnologia associada ao seguimento padrão.

Foram considerados os custos diretos, incluindo os valores da diária de UTI e do teste de procalcitonina (tabela CBHPM 2016, com aplicação de Unidade de Custo Operacional de R\$ 20,47).

Os Desfechos Primários utilizados na AIO foram o Tempo de permanência na UTI e a frequência de realização do teste de procalcitonina durante a internação.

Foi feita uma análise de sensibilidade por cenários, variando o *Market share* do teste de procalcitonina, seguindo o padrão de consumo global.

O impacto orçamentário incremental calculado pela adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão, resultou na redução de 17,3 milhões de reais, no primeiro ano, e de 176 milhões de reais, em 5 anos. A média anual da redução do impacto orçamentário, em 5 anos, foi de 35,2 milhões de reais.

## CAPACIDADE INSTALADA

Existente.

## ANÁLISE TÉCNICA

A evidência atualmente disponível é baseada em uma revisão sistemática, com a inclusão de estudos de qualidade muito baixa a moderada. A redução de custos com a adição do teste ao seguimento padrão

era esperada devido ao menor tempo de permanência na UTI. Porém, as evidências não suportam o uso de algoritmos de antibioticoterapia baseados no teste de procalcitonina para redução de mortalidade em 28 dias, mortalidade a longo prazo, mortalidade na alta da UTI, mortalidade na alta hospitalar e duração da terapia antimicrobiana para pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico.

Em outubro de 2015, o NICE elaborou uma RS para avaliar o uso do teste de procalcitonina para diagnóstico e monitoramento de sepse. Os resultados da RS mostraram que atualmente, não existem evidências suficientes para recomendação de incorporação do teste para guiar o tempo de tratamento com antibióticos em adultos com sepse (NICE, 2015). Outras agências consultadas (CADTH, SMC, Conitec, PBAC) não fizeram recomendações sobre o uso do teste.

A proteína C reativa é um biomarcador atualmente disponível no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde utilizado para complementar o diagnóstico da sepse.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em comparação ao cuidado padrão, o uso do teste de procalcitonina demonstrou redução do tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), porém sem redução nos desfechos de mortalidade, e sem diferença significativa na redução no tempo da antibioticoterapia e de internação.

### PARTICIPAÇÃO SOCIAL

#### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 02

Data: 05/11/2019

Vídeo: <https://www.youtube.com/playlist?list=PLiEVRL51iPY8NMNjQ3xeH2a3HIYj7QLDS>

O proponente apresentou o problema de saúde, a sepse, causa mais comum de morte por infecção. Explicou que se trata de um distúrbio que leva ao uso prolongado de antibióticos e eleva o tempo de hospitalização. Informou que não há no Rol tecnologia para guiar o tempo da antibioticoterapia, e apresentou a tecnologia em questão. A revisão de literatura mostrou reduções na duração da terapia com antibióticos, no tempo de hospitalização e na mortalidade. A análise econômica mostrou um custo incremental negativo de R\$ 6.387,61, por pacientes; e um impacto orçamentário de economia para o sistema de aproximadamente R\$ 752 milhões ao final de 5 anos.

A representante da Unimed Brasil apresentou evidências mostrando não existir diferença estatística entre os grupos com relação a mortalidade e tempo de hospitalização, não havendo assim benefícios importantes para o paciente. Foi criticada a utilização, em alguns estudos, de parâmetros que facilitam obtenção de significância estatística, como quantificar o tempo em horas ao invés de dias; também foi criticado o alto índice de recomendações sobre antibioticoterapia ignoradas pelos clínicos. A representante explicou que o único benefício para o paciente seria a redução, em torno de 1 dia, na duração da antibioticoterapia. Informou que o NICE considera as evidências insuficientes para recomendação; e que também não recomenda inclusão da tecnologia. Acrescentou que apesar de não recomendar para o Rol, acredita que a tecnologia seria importante em determinados nichos assistenciais.

O proponente esclareceu que os estudos apresentados pela Unimed Brasil tem foco diferente do proposto, a pergunta de pesquisa não foi a mesma; explicou que o teste é muito estudado, de modo que as evidências já são de qualidade; e reforçou a existência de redução na mortalidade, ressaltando que um exame em si não reduz mortalidade e sim a consequência clínica provocada pelo seu resultado. A representante da Unimed Brasil alegou que, caso inclusa a tecnologia, a DUT poderia delimitar melhor a população, ideia refutada pelo proponente que acredita já ter delimitado a população.

O proponente informou que recentemente a OMS incluiu o exame nas suas recomendações, e que as agências internacionais estariam caminhando nesse sentido, como a agência Alemanha e a do Canadá. A representante da Unimed Brasil informou que de fato trouxe evidências relacionadas ao diagnóstico da sepse e não ao potencial de auxílio na redução da antibioticoterapia.

## RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

### NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

**RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:** Não recomendar a alteração de DUT do procedimento PROCALCITONINA, DOSAGEM para auxiliar na decisão clínica de redução do tempo de uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse.

## DOCUMENTOS VINCULADOS

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC). Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde: Teste de procalcitonina para redução de mortalidade, tempo de hospitalização e duração da antibioticoterapia em pacientes com sepse, sepse severa ou choque séptico. Dezembro/2019.