

**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>	146	
<b>Classificação</b>	Ordinária	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Calprotectina Fecal	
<b>Indicação de uso</b>	Diagnóstico e monitoramento da doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa)	
<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>
37435.12pSJLbGX5I6*	9705638	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL
37435.13bwzhviX9M1*	9729909	GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATORIA INTESTINAL NO BRASIL (G.E.D.I.I.B.)

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

**CONTEXTO**

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

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

Mundialmente, estima-se que a prevalência de DII gire em torno de 396 casos por 100.000 habitantes. No Brasil, estudos regionais reportaram crescente prevalência e a incidência da DII. Victoria *et al.* (2007) avaliaram de forma retrospectiva 115 pacientes em um centro com DII no oeste do estado de São Paulo e reportaram incidência de 4,48 casos de RCU/100.000 habitantes e de 3,50 casos de DC/100.000 habitantes, sendo a prevalência de 14,81 casos de RCU/100.000 habitantes e 5,65 casos de DC/100.000 habitantes. Neste estudo, a prevalência de DII foi de 22,61 casos/100.000 habitantes. Outro estudo realizado no Espírito Santo avaliou pacientes com DII atendidos pelo Sistema Único de Saúde, foi reportada uma prevalência de DII de 38,2 casos/100.000 habitantes (24,1 casos de RCU/100.000 habitantes e 14,1 casos de DC/100.000 habitantes). Já a incidência de DII foi de 7,7 casos/100.000 habitantes (5,3 casos de RCU/100.000 habitantes e 2,4 casos de DC/100.000 habitantes).”

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

Linha de diagnóstico atual das DII.

Diagnósticos da DII e diferenciação entre RCU e DC > sintomas clínicos > exames de imagem: endoscopia baixa e radiológicos > histopatológico.

Linha de diagnóstico com inclusão da tecnologia.

Diagnósticos da DII e diferenciação entre RCU e DC > sintomas clínicos > dosagem de calprotectina fecal > exames de imagem: endoscopia baixa e radiológicos > histopatológico.

Linha de monitoramento atual.

Monitoramento da DII: avaliação clínica > colonoscopia.

Linha de monitoramento com inclusão da tecnologia.

Monitoramento da DII: avaliação clínica > dosagem de calprotectina fecal > colonoscopia

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

De acordo com as informações prestadas pelo proponente, “A calprotectina é uma proteína encontrada no citosol de algumas células, principalmente em neutrófilos, que ligada ao cálcio se torna um composto estável não decomposto nos intestinos. Em indivíduos com afecções inflamatórias intestinais, o número aumentado de neutrófilos no intestino leva a um conseqüente aumento dos níveis de calprotectina. Desta forma, a dosagem de calprotectina fecal pode ser utilizada como um marcador da inflamação e auxiliar no monitoramento e diagnóstico de DIIs.”

Produtos relacionados a dosagem de calprotectina fecal possuem oito registros deferidos e válidos na ANVISA.

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Seis estudos foram incluídos para análise das evidências.

**1. Heida *et al* 2017**, Revisão Sistemática de 6 estudos, realizado na Holanda. *Monitoramento*. Estudos com pacientes adultos com diagnóstico de DII em remissão no início do seguimento e que apresentaram pelo menos duas medidas consecutivas de CF. (n=552). Comparou a CF X Colonoscopia.

Varição entre os estudos incluídos na revisão:

Verdadeiros positivos: 13%-40%; Verdadeiros negativos: 20%-63%

Falsos positivos: 4%-30%; Falsos negativos: 4%-16%

Qualidade da evidência GRADE: muito baixa em função de Imprecisão nos cut offs, limitação metodológica e viés de publicação.

**2. Boon, et al 2015.** Revisão Sistemática de 36 estudos, realizado na Nova Zelândia. *Monitoramento*. Pacientes de qualquer faixa etária com diagnóstico de DII. Comparou os marcadores fecais (calprotectina em 33 estudos) X colonoscopia e/ou histologia.

Varição entre os estudos incluídos na revisão: Sensibilidade: 51,6% - 100%; Especificidade: 6,7% - 100%; VPP: 6,6% - 100% e VPN: 38% - 100%

Qualidade da evidência GRADE: muito baixa em função de Imprecisão e limitação metodológica.

**3. Van Rheenen 2010.** Revisão sistemática com metanálise de 13 estudos. *Diagnóstico*. Estudos com pacientes com suspeita de DII; avaliados por colonoscopia (adultos=670) (crianças e adolescentes=371). Comparou a Calprotectina fecal x Endoscopia baixa ou alta com biopsia.

Sensibilidade: Adultos 0,93 (IC95%0,85 0,97); Crianças e adolescentes 0,92 (IC95%0,84 0,96). Especificidade: Adultos 0,96 (IC95%0,79 0,99); Crianças e adolescentes 0,76 (IC95%0,62 0,86).

Qualidade da evidência GRADE: baixa em função de viés de publicação e risco de viés.

**4. Holtman et al 2016.** Revisão sistemática e metanálise de 19 estudos. *Diagnóstico*. Estudos com crianças internadas com sintomas gastrointestinais sugestivos de DII. (n=2806). Comparou marcadores inflamatórios (entre eles CF) X colonoscopia.

Sensibilidade: 0,99 (IC95% 0,92-1,00); Especificidade: 0,65 (IC95% 0,54-0,74)

Qualidade da evidência GRADE: Moderado em função de risco de viés.

**5. Rokkas et al, 2018.** Grécia. *Monitoramento*. Estudos com pacientes adultos com DII, com doença ativa sintomática, confirmada endoscopicamente. Comparou a calprotectina fecal x Endoscopia na DII ativa.

Sensibilidade 85%; Especificidade 75%. AUC 0,88.

Qualidade da evidência GRADE: Baixo em função de viés de publicação e limitações metodológicas.

**6. Freeman et al, 2019.** Reino Unido. *Diagnóstico*. Estudos com pacientes adultos em investigação de DII nos cuidados primários ou secundários. Comparou a calprotectina fecal x colonoscopia e/ou histologia.

limiar de 50 µg / g,

Sensibilidade: 0,85 (IC 95% 0,75 a 0,92) a 0,94 (IC 95% 0,75 a 0,90)

Especificidade: 0,67 (IC 95% 0,56 a 0,76) a 0,88 (IC 95% 0,77 a 0,94).

Qualidade da evidência GRADE: Baixo em função de risco de viés e imprecisão.

Para seguir os critérios da pergunta PICO, os resultados foram organizados em relação ao diagnóstico e ao monitoramento das DIIs.

**Diagnóstico - Desfechos de sensibilidade e especificidade**

- Van Rheenen 2010.

*Para adultos:*

Sensibilidade de 0,93 (IC95%0,85-0,97);  
Especificidade de 0,96 (IC95%0,79-0,99).

*Para Crianças:*

Sensibilidade de 0,92 (IC95%0,84-0,96);  
Especificidade de 0,76 (IC95%0,62-0,86).

- Holtman et al 2016

Sensibilidade de 0,99 (IC95% 0,92-1,00);  
Especificidade de 0,65 (IC95% 0,54-0,74).

*Impacto clínico- número de endoscopias(colonoscopias) evitadas*

- Van Rheenen et al 2010

Redução de 67% no número de adultos que necessitam de endoscopia considerando um cenário hipotético de 100 adultos com suspeita de DII e uma prevalência de 32%, com três falsos positivos e dois falsos negativos.

- Holtman et al 2016

Redução de 35% no número de endoscopias realizadas considerando um cenário hipotético de 100 crianças com prevalência de 48% de DII em comparação com um cenário em que todas as crianças com sintomas seriam submetidas ao exame invasivo, com 1 falso negativo, 18 falsos positivos.

- Van Rheenen et al 2010

Redução de 65 colonoscopias (verdadeiros negativos) no cenário hipotético de 100 pacientes com uma prevalência de 61%, com nove falsos positivos e cinco pacientes falsos negativos.

**Monitoramento - Desfechos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN**

- Rokkas, 2018

Sensibilidade de 85% (IC 95%: 82–87%) e especificidade de 75% (IC95%: 71–79%) quando comparado à colonoscopia - alta heterogeneidade nas análises.

VPP: 76% (IC 95%: 73-79%) e VPN: 82% (IC95%: 79-85%)

Para o cut off até de 50 µg / g: sensibilidade 90,6% (IC95%: 87,9-92,9) e especificidade 60,7% (IC 95%: 53,7-67,4);

Para o cut off até de 100 µg / g: sensibilidade 88,2% (IC 95%: 86,5- 89,8), especificidade 67% (IC 95%: 63,3 - 70,6);

Para o cut off acima de 100 µg/ g: sensibilidade 80% (IC 95%:77,7-82,2), especificidade 78,2% (IC 95%:75,7 -80,6).

Para a Retocoloite Ulcerativa: sensibilidade de 87,3% (IC 95%:85,4– 89,1) e especificidade de 77,1 % (IC 95%: 73,7 – 80,3).

Para a Doença de Crohn, sensibilidade de 82,4% (IC 95%:80.2-84.4), e especificidade de 72,1% (IC95%:69-75)

- Heida et al, 2017 - RS com síntese qualitativa dos dados

Pacientes com DII assintomáticos e que obtiveram valores normais de CF repetidos apresentaram uma probabilidade de permanecer em remissão de 67 a 94% nos 2-3 meses seguintes;

Pacientes assintomáticos com CF elevada (fora da normalidade) apresentam chance de recaída aumentada em 53 a 83%.

- Boon et al 2015 – comparou os achados de colonoscopia com ou sem histológico com a CF

Coeficiente de correlação r=0,83 na RCU

Coeficiente de correlação r=0,75 na DC

Desfechos de segurança: Em nenhum dos estudos incluídos foi apresentada comparação e descrição de eventos adversos entre a CF vs o exame endoscópio.

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Os proponentes apresentaram uma análise de custo-benefício (ACB) da incorporação da calprotectina fecal (CF) em comparação com a colonoscopia, para pacientes com suspeita de doença inflamatória intestinal (DII) e pacientes com diagnóstico confirmado de DII, retocolite ulcerativa (RCU) ou doença de Crohn (DC) que requerem monitoramento da atividade da doença. Foi utilizado o modelo de árvore de decisão, com horizonte temporal de um ano. Os desfechos de efetividade foram sensibilidade e especificidade, e os custos de consultas, exames, procedimentos e honorários extraídos da CBHPM e de consulta à uma operadora da modalidade autogestão. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental unitário de -R\$ 671,85 (*cost saving*) com a inclusão da CF como primeiro exame diagnóstico, na perspectiva da saúde suplementar. Tal inclusão evitaria que 24,82% dos pacientes fossem submetidos a colonoscopia como único exame diagnóstico e que, no monitoramento, 66% dos pacientes fossem submetidos a duas colonoscopias por ano.

Em análise crítica, os pareceristas apontam que os achados dos proponentes devem ser interpretados com cautela. Apontam que o estudo no qual foram baseados os desfechos de efetividade poderiam ter sido atualizados e que a prevalência utilizada não tem sua fonte descrita no estudo. Os pareceristas identificaram, ainda, que a escolha do tipo de análise poderia ter sido mais discutida, dado que avaliação de custo-benefício apresenta limitações em relação à valoração monetária dos eventos em saúde. Por fim, indicaram que a valoração da efetividade deveria ter descrita com mais detalhes.

Quanto à análise de impacto orçamentário apresentada pelos proponentes foi elaborada na perspectiva da saúde suplementar e considerou que, no cenário atual, 100% dos pacientes são submetidos à colonoscopia para diagnóstico e monitoramento, que é o comparador.

Em análise crítica, os pareceristas externos julgaram indicado considerar dois exames (CF) por ano para o diagnóstico e monitoramento de DIIs aliados a uma colonoscopia anual, em comparação com a realização de uma colonoscopia anual com conduta diagnóstica. Assim, o impacto orçamentário foi recalculado na planilha padrão da ANS, considerando os seguintes parâmetros:

**População elegível:** mantida a população calculada pelo método epidemiológico pelos proponentes, que considera a prevalência de DII de 38,2/100 mil e incidência de DII de 7,7/100 mil, perfazendo uma média anual de 25.718 pacientes.

**Custos:** incluídos os custos diretos de consultas médicas e exames atualizados com base na CBHPM 2018, mantendo-se os custos hospitalares da colonoscopia indicados pelos proponentes.

**Cenários:** considerou o cenário de referência no qual 100% da população elegível realiza duas colonoscopias com conduta diagnóstica a cada ano e, para o cenário alternativo, foram consideradas a realização de dois exames de CF e uma colonoscopia a cada ano.

**Resultado:** os pareceristas apuraram o impacto orçamentário incremental em cinco anos de -R\$ 74,6 milhões, correspondente à economia média anual de -R\$ 14,9 milhões.

## CAPACIDADE INSTALADA

Existente.

## ANÁLISE TÉCNICA

A evidência atualmente disponível sobre eficácia da Calprotectina fecal para o diagnóstico e monitoramento de Doenças intestinais inflamatórias é baseada em seis revisões sistemáticas que trazem informações sobre sensibilidade e especificidade da CF comparando com o padrão-ouro colonoscopia. Os estudos incluídos nas revisões apresentaram grande heterogeneidade de pontos de corte (*cut off*), com uma tendência a resultados mais sensíveis utilizando o ponto de corte de 50 µg /g, no diagnóstico e monitoramento. Nas metanálises a CF teve valores de sensibilidade mais altos que especificidade. A tecnologia tem boa acurácia e potencial para reduzir o número de colonoscopias além de ser uma opção não invasiva para os pacientes com DII. O nível de evidência dos desfechos foi considerado, na maioria dos estudos, como baixo. Os estudos não apresentam informações sobre segurança.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 2

Data: 05/11/2019

URL: <https://www.youtube.com/playlist?list=PLiEVR51iPY8NMNjQ3xeH2a3HIYj7QLDS>

O proponente apresentou o problema de saúde, as doenças inflamatórias intestinais (DII), que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes, provocando hospitalizações frequentes, incapacidades, podem causar morte por infecção. Informou que a colonoscopia, exame invasivo e custoso, é o padrão ouro para o diagnóstico das DII; e apresentou a tecnologia em questão, imunoensaio indicado tanto para o diagnóstico como para o monitoramento das DII. Acrescentou que o exame substituiria boa parte das colonoscopias realizadas. Foram incluídas, na busca da literatura, 7 revisões sistemáticas, que segundo o proponente, mostram as vantagens do exame proposto frente a colonoscopia. A análise econômica levou em consideração tanto o diagnóstico como o monitoramento das DII, resultando numa redução de custos de R\$ 671,85 por paciente e uma diminuição de aproximadamente 25% das colonoscopias realizadas. O impacto orçamentário calculado mostrou economia para o sistema de aproximadamente R\$ 132,5 milhões, ao final de 5 anos.

A representante da Unimed Brasil perguntou se foram considerados na análise econômica os pacientes que fizeram exames com resultados negativos. A proponente esclareceu que a análise de sensibilidade leva o ponto em consideração e que na árvore da análise de custo efetividade o quantitativo de exames negativos é considerado.

A representante da Abramge questionou a ausência de especificação dos parâmetros de sensibilidade e especificidade utilizados na análise. O proponente esclareceu que foram retirados do único estudo que considerou a população como um todo, e acrescentou que no dossiê completo a análise está mais detalhada.

A representante da Abramge alegou que os parâmetros apresentados de sensibilidade, especificidade e valores preditivos, nos subgrupos, variam consideravelmente, o que teria impacto importante nos resultados apresentados. O proponente esclareceu que os pontos de corte, principalmente para o monitoramento, variam significativamente entre os estudos, o que também impacta nos resultados, com relação aos parâmetros do teste. Foi esclarecido ainda que, apesar da variabilidade nos parâmetros, o resultado da análise é semelhante.

A representante da Unimed Brasil alertou para possibilidade de uso indiscriminado da tecnologia. Apresentou resultados mostrando as vantagens do teste na detecção e monitoramento das DII, e ressaltou

que quando a doença de Crohn fica restrita ao intestino delgado, o teste da calprotectina fecal teria pouco valor. Acrescentou que o NICE recomenda o exame para o diagnóstico das DII. Por fim, a representante da Unimed Brasil se posicionou a favor da incorporação da tecnologia, entretanto fez uma proposta de DUT diferente da apresentada pelo proponente, apontando contra indicações.

O proponente esclareceu sobre a dificuldade de se obter resultados com relação a doença de Crohn no intestino delgado, e foi contra a restrição de cobertura para esses casos. Acrescentou que para o enfrentamento do uso indiscriminado pode ser utilizada a educação continuada.

## RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

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

#### RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Recomendar a incorporação da DOSAGEM DE CALPROTECTINA FECAL para o diagnóstico e monitoramento das doenças inflamatórias intestinais, nas segmentações ambulatorial, hospitalar (com e sem obstetrícia) e referência, com a seguinte diretriz de utilização - DUT: " Cobertura obrigatória para: 1- indivíduos com diarreia crônica, recidivante, associada ou não a sintomas de dor abdominal, náuseas e vômitos, com o objetivo de diferenciar entre síndrome do intestino irritável e doenças inflamatórias intestinais (DII) crônicas; 2- Para portadores de doenças inflamatórias intestinais em remissão ."

## DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Calprotectina Fecal para Diagnóstico e Monitoramento da Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa). Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, junho/2020.

