

## Comparação de custos da terapia de reposição enzimática empírica com terapia guiada por diagnóstico laboratorial da insuficiência pancreática

### *Costs comparison of empirical enzymatic replacement therapy with laboratory diagnosis guided therapy of pancreatic insufficiency*

Juliana Cana Brazil Costa<sup>1\*</sup>, Edna Lúcia Souza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde – UFBA. Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA.* <sup>2</sup> *Doutora em Medicina e Saúde. Professora titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA*

#### Resumo

**Introdução:** a fibrose cística, também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética cujas manifestações resultam da disfunção do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Cerca de 85% dos indivíduos com essa doença desenvolvem insuficiência pancreática exógena. **Objetivo:** comparar os custos da terapia de reposição enzimática empírica com a terapia de reposição enzimática empírica guiada pelo teste da elastase fecal, em indivíduos com fibrose cística, acompanhados em um centro de referência para assistência à doença. **Metodologia:** realizou-se um estudo descritivo e comparativo, que incluiu indivíduos de 0 a 21 anos, com fibrose cística. Coletaram-se dados referentes ao período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2020, com registros clínicos, demográficos e laboratoriais. Inicialmente, com base em critérios clínicos, os participantes foram classificados como suficientes pancreáticos ou insuficientes pancreáticos. Após o resultado da dosagem da elastase fecal, o diagnóstico do *status* pancreático foi reavaliado. Realizou-se a estimativa dos custos do teste da elastase fecal por participante e da terapia por reposição enzimática empírica da insuficiência pancreática em indivíduos que, posteriormente, foram diagnosticados como suficientes pancreáticos. **Resultados:** incluíram-se 50 participantes, com média de idade de 9,4 anos, sendo 52% do sexo masculino. Após o resultado da dosagem da elastase fecal, 7 participantes considerados insuficientes pancreáticos e foram reclassificados como suficientes pancreáticos. No período estudado, a economia média estimada, por participante suficiente pancreático, com a suspensão das enzimas, após resultado da elastase fecal, foi de R\$ 6.770,13. **Conclusão:** a terapia de reposição enzimática empírica no tratamento da insuficiência pancreática pode levar a custos desnecessários. A medida de dosagem da elastase fecal contribui para decisão mais objetiva da avaliação da função pancreática. **Palavras-chave:** Fibrose cística. Mucoviscidose. Insuficiência pancreática exógena. Análise de custos em saúde.

#### Abstract

**Introduction:** *Cystic fibrosis*, also known as *mucoviscidosis*, is a genetic disorder whose manifestations result from dysfunction of the *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* gene. About 85% of individuals with this disease develop exogenous pancreatic insufficiency. **Objective:** to compare the costs of empirical enzyme replacement therapy with fecal elastase test-guided empirical enzyme replacement therapy in individuals with *cystic fibrosis* followed up at a referral center for disease care. **Methodology:** a descriptive and comparative study was carried out, which included individuals aged 0 to 21 years, with *cystic fibrosis*. Data for the period from January 2016 to February 2020 were collected, with clinical, demographic and laboratory records. Initially, based on clinical criteria, participants were classified as *pancreatic sufficient* or *pancreatic insufficient*. After the result of the fecal elastase measurement, the diagnosis of *pancreatic status* was reassessed. Estimates were made of the costs of the fecal elastase test per participant and of the empiric enzyme replacement therapy for *pancreatic insufficiency* in individuals who were later diagnosed as *pancreatic sufficient*. **Results:** fifty participants were included, with a mean age of 9.4 years, 52% male. After the result of the fecal elastase measurement, 7 participants considered as *pancreatic insufficient* were reclassified as *pancreatic sufficient*. In the period studied, the estimated mean savings, per *sufficient pancreatic participant*, with the suspension of enzymes, after the result of fecal elastase, was R\$ 6,770.13. **Conclusion:** *empirical enzyme replacement therapy* in the treatment of *pancreatic insufficiency* can lead to unnecessary costs. The measurement of fecal elastase dosage contributes to a more objective decision on the assessment of *pancreatic function*. **Keywords:** *Cystic Fibrosis Mucoviscidosis Exogenous Pancreatic Insufficiency. Health Cost Analysis.*

#### INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica, recessiva, crônica, progressiva e multissistêmica, causada pela mutação do gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), localizado no braço

longo do cromossomo 7. A doença resulta da disfunção ou ausência de uma proteína de mesmo nome CFTR, que regula a passagem de cloro e sódio nas membranas celulares, alterando a viscosidade das secreções e levando a obstrução de ductos das glândulas exógenas (DEMEYER *et al.*, 2016; ELBORN, 2016, ORENSTEIN; WINNIE; ALTMAN, 2002).

A heterogeneidade genotípica, por haver mais de 2000 mil variantes identificadas no gene CFTR, colabora

**Correspondente/Corresponding:** \*Juliana Cana Brazil Costa – End: Rua Doutor Rômulo Serrano, 261, Engenho Velho da Federação, 40220-005, Salvador/BA – Tel: (71) 99148-4478 – E-mail: juliana.brazil@ufba.br

para uma variedade de manifestações clínicas, identificadas, mais frequentemente, nos primeiros anos de vida, afetando principalmente os sistemas respiratório e digestório (ATHANAZIO *et al.*, 2017; TAYLOR *et al.*, 2016).

O diagnóstico da FC pode ser realizado pela triagem neonatal para a doença, através da dosagem da tripsina imunorreativa (IRT) em lactentes, com até 30 dias de vida, quando duas elevações da IRT direcionam a criança para um centro de referência em FC, onde será realizado o teste do cloro do suor para a confirmação diagnóstica. A doença pode, também, ser diagnosticada mais tardiamente, com base nas manifestações clínicas. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002)

O pâncreas pode ser afetado desde os primeiros meses de vida, podendo ocorrer alterações já no período intraútero. A redução de conteúdo hídrico na secreção pancreática, com o aumento de sua acidez, colabora para a obstrução dos ductos pancreáticos, autólise e fibrose do pâncreas, podendo evoluir para a insuficiência pancreática (GALANTE, 2019). Estima-se que 85% dos indivíduos com FC apresentem insuficiência pancreática desde seus primeiros meses de vida, o que impacta no seu estado nutricional e no surgimento de outras complicações mais graves (SINGH; SCHWARZENBERG, 2017).

Indivíduos com variantes mais graves do *CFTR*, habitualmente, têm manifestações mais graves da doença, caracterizadas por pouco ganho de peso, esteatorreia, dispepsia, entre outras, podendo ter gravidade variável, de acordo com o estágio dessa comorbidade (GASKIN, 2004; SINGH; SCHWARZENBERG, 2017).

O diagnóstico da insuficiência pancreática pode ser confirmado por métodos diretos e indiretos. Dentre os testes indiretos, a dosagem da Elastase Fecal (EF-1), através da técnica de ELISA, é considerada padrão ouro para diagnosticar a insuficiência pancreática na FC (DOMÍNGUEZ-MUÑOZ *et al.*, 2017; DOMINICI; FRANZINE, 2002; NORONHA, 2010). Trata-se de um teste eficiente, não invasivo, apropriado para pacientes que apresentem risco para insuficiência pancreática.

A elastase é uma enzima proteolítica produzida pelo pâncreas, com elevada estabilidade durante o trânsito intestinal, podendo ser dosada nas fezes, e a sua concentração é determinada pela reação de anticorpos monoclonais específicos contra a elastase pancreática humana (BOROWITZ *et al.*, 2004; DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, 2017). O exame é realizado a partir da coleta de uma pequena amostra de fezes, de onde se obterá a concentração fecal da elastase. A EF-1 é uma enzima sintetizada pelas células acinares do pâncreas, cuja concentração nas fezes está correlacionada com a quantidade de enzimas secretadas por esse órgão (DAFTARY *et al.*, 2006). Entretanto, na prática clínica desenvolvida na maioria dos centros brasileiros de assistência à FC, o diagnóstico da insuficiência pancreática é estabelecido empiricamente, com base em critérios clínicos, uma vez que a dosagem da EF-1 não é realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O tratamento da insuficiência pancreática em indivíduos com FC requer a avaliação clínica, observando-se os parâmetros nutricionais e baseia-se na ingesta de uma dieta saudável, com o uso de suplementos nutricionais, quando necessários, e na prescrição da terapia de reposição enzimática (TRE), que consiste em fornecer continuamente o equivalente a 10% da secreção pancreática normal de lipase a cada refeição ingerida. (NORONHA, 2010)

Como a dosagem da EF-1 não está disponível no SUS e há dificuldades para realização de outros exames para diagnóstico da insuficiência pancreática, o uso da TRE, com base nos critérios clínicos, pode levar a sua utilização em indivíduos suficientes pancreáticos (SP), gerando mais custos ao sistema de saúde e maior carga emocional pela doença, assim como pode levar a subdiagnósticos da insuficiência pancreática.

Isto posto, este estudo objetivou comparar os custos da TRE empírica com a TRE guiada pelo resultado da EF-1 em indivíduos com FC, acompanhados em um centro de referência para assistência à doença.

## METODOLOGIA

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo e comparativo, desenvolvido em indivíduos com diagnóstico de FC, acompanhada em um centro de referência de um hospital universitário da Bahia.

### População acessível

Indivíduos com diagnóstico de FC, acompanhados no centro de referência do Ambulatório Interdisciplinar de Fibrose Cística (AIFC), do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (COM-HUPES), em Salvador, Bahia.

### Critérios de inclusão

Incluíram-se todos os indivíduos de 0 a 21 anos com diagnóstico de FC confirmado por meio de dois testes do suor positivos (Cloro  $\geq 60$  mEq/L) e/ou estudo genético que confirmasse a presença de variantes patogênicas do gene *CFTR*, acompanhados no AIFC.

### Critérios de exclusão

Indivíduos que apresentassem outras comorbidades que pudessem também afetar a função pancreática exócrina.

### Delineamento do estudo

Coletaram-se dados referentes ao período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2020, sendo que essa população já vem sendo acompanhada desde 2008, integrando um estudo maior.

Até o ano de 2015, a dosagem da EF-1 não estava acessível para a investigação da insuficiência pancreática nessa população. Assim, indivíduos com desnutrição e/ou baixo ganho pondero-estatural e/ou história de esteatorreia foram classificados como insuficientes pancreáticos (IP) e receberam TRE. Participantes que não apresentassem nenhum dos achados previamente descritos foram considerados suficientes pancreáticos (SP) e foram acompanhados sem TRE. As crianças ou adolescentes realizaram consultas, em média, a cada três meses ou sempre que necessário, sendo registrados dados clínicos e laboratoriais em cada avaliação.

Durante o acompanhamento dos participantes do estudo, coletaram-se duas amostras de fezes: a primeira entre janeiro e setembro de 2016 e a segunda entre janeiro de 2019 e janeiro de 2020, respectivamente. As amostras coletadas nos domicílios foram armazenadas em geladeira por tempo máximo de 24 horas e encaminhadas, conservadas em gelo, para o AIFC. As amostras foram mantidas congeladas a  $-70^{\circ}\text{C}$  até o seu processamento. O mesmo procedimento também foi realizado para amostras obtidas de crianças internadas. Utilizou-se o kit de Elastase fecal-1 (EF-1) do fabricante ScheBO® (Wettenberg, Alemanha). Os resultados foram analisados em outubro de 2016 e fevereiro de 2020 e os referenciais estabelecidos conforme estabelecido em bula: Normal:  $>200\ \mu\text{g EF-1/g}$  de fezes; Insuficiência pancreática leve a moderada:  $100 - 200\ \mu\text{g EF/g}$  de fezes e Insuficiência pancreática grave:  $< 100\ \mu\text{g EF/g}$  de fezes. Consideraram-se IP todos os indivíduos com  $\text{EL-1} < 200\ \mu\text{g EF/g}$ .

Após a obtenção dos resultados da EF-1 em cada etapa, identificou-se um subgrupo de indivíduos considerados IP, com base nas manifestações clínicas, e que foram reclassificados como SP e, assim, tiveram a TRE suspensa. Para este subgrupo, foram levantados os custos do tratamento da TRE até sua interrupção, sendo registrados os quantitativos dispensados de doses de enzimas pancreáticas, a partir do controle de dispensação do serviço de farmácia ambulatorial do Ambulatório Magalhães Neto (AMN). Os custos financeiros em reais dos recursos consumidos foram também registrados.

A estimativa dos custos para o tratamento da insuficiência pancreática para cada indivíduo foi realizada a partir do levantamento dos valores atuais em reais das cápsulas de pancreatina, verificados a partir de notas fiscais do processo de compra dos itens, conforme as dosagens de 10.000UI ou 25.000 UI. O custo final do tratamento foi calculado multiplicando-se o número de unidades de cápsulas dispensadas, pelo valor comercializado da unidade.

O custo dos exames de EF-1 foi estimado com base nos valores comerciais do kit, dividindo-se o valor total pela quantidade de testes possíveis de serem realizados. Destaque-se que as amostras de fezes são acumuladas e processadas em um só momento, a fim de racionalizar o uso do kit.

## Variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram: idade, sexo, classificação do indivíduo como IP ou SP, uso de TRE, quantitativo dispensado de pancreatina, valor das cápsulas de pancreatina e custo total do tratamento com a TRE, desde a prescrição até sua suspensão e custo em reais do teste de EF-1.

## Análise estatística

Todos os dados obtidos foram registrados em formulário padrão e armazenados em planilha do programa *Microsoft Excel*® versão 364. Foi determinada a incidência da insuficiência pancreática com base nas manifestações clínicas e na dosagem da EF-1. A análise descritiva consistiu no cálculo das frequências simples e relativas das variáveis estudadas. Para variáveis categóricas, foram obtidas as frequências e percentuais correspondentes. Variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas pela média e desvio padrão (DP) e as não normais, pela mediana e intervalo interquartil (I.I.Q.). Foram comparados os custos da TRE empírica com aqueles correspondentes TRE guiada pelos resultados da dosagem da EF-1.

## Aspectos éticos

Esse estudo compõe um projeto mais amplo, intitulado *Estudo clínico-epidemiológico da fibrose cística em um centro universitário de referência em Salvador, BA*, o qual tem aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, sob o Parecer n.4.321.551.

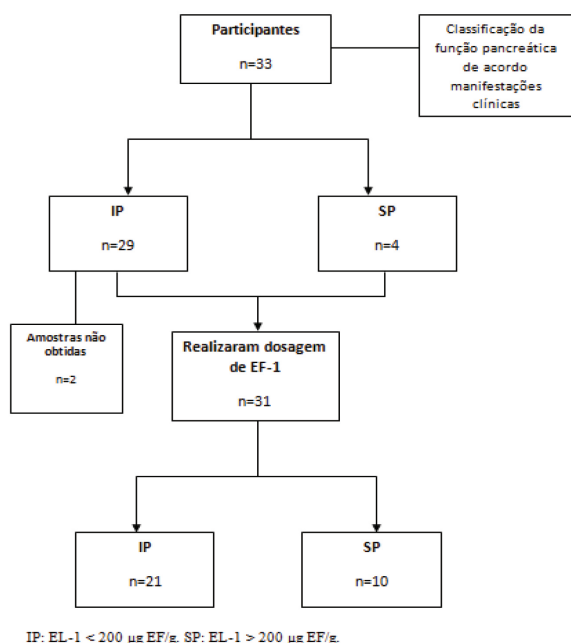
## RESULTADOS

O estudo se iniciou com 33 participantes e finalizou com 52 indivíduos, conforme os critérios estabelecidos de inclusão.

A idade dos participantes variou de 1 a 21 anos, com média de 9,4 anos ( $DP = 2,4$ ), 35 (70%) eram menores de 10 anos. O sexo masculino foi predominante, correspondendo a 52% dos casos. Quanto à etnia, 80% dos participantes eram pardos, seguidos de 10% de brancos e 8% de pretos.

Entre os 33 indivíduos acompanhados em 2016, 29 (87,9%) foram considerados como IP conforme as manifestações clínicas, fazendo suplementação com TRE. Nesse subgrupo, 27 realizaram dosagem de EF-1, assim como 4 do subgrupo dos SP. Após realização desse exame, houve a reclassificação do status pancreático para 6 indivíduos do subgrupo de IP; 21 (63,6%) deles mantiveram sua classificação como IP, enquanto 6 (18,2%) foram reclassificados como SP, conforme demonstrado na Figura 1.

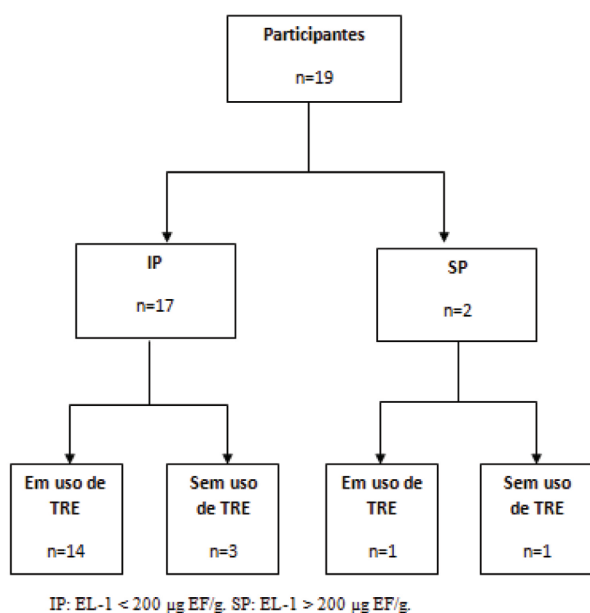
**Figura 1** – Classificação dos indivíduos com fibrose cística, de acordo a condição da função pancreática em 2016, após o resultado da dosagem de elastase fecal.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os indivíduos admitidos no estudo entre 2016 e 2020, inicialmente também tiveram seus *status* pancreáticos classificados com base em dados clínicos. Em 2020, após resultado da dosagem de EF-1, realizado em 19 participantes, 2 (10,5%) foram classificados como SP e 17 (89,5%) como IP. Houve a reclassificação de 1 (5,3%) participante para SP e que fazia uso da TRE, como pode ser observado na Figura 2.

**Figura 2** – Classificação dos indivíduos com fibrose cística, de acordo a condição da função pancreática em 2020, após o resultado da dosagem de elastase fecal.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para o período avaliado, todos os participantes (n=52) tiveram pelo menos uma amostra de fezes com a dosagem de EF-1. Dessa forma, observou-se que 38 (76%) foram considerados IP; destes, 35 (70%) estavam em uso de TRE e 3 (6%) sem uso da TRE, assim como 12 (24%) foram considerados SP e, destes, 7 (14%) fizeram uso de TRE e 3 (6%) não fizeram uso de TRE durante o período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2020, de acordo a Tabela 1.

**Tabela 1** – Total de participantes classificados de acordo o *status* pancreático, a partir do teste para dosagem de elastase fecal e que faziam uso da terapia de reposição enzimática empírica, no período de 2016 a 2020.

TRE	IP	SP	TOTAL
SIM	35	7	42
NÃO	3	5	8
TOTAL	38	12	50

Fonte: Dados da pesquisa

Legenda: TRE: Terapia de reposição enzimática; SP: suficiente pancreático; IP: insuficiente pancreático

### Recursos diagnósticos e terapêuticos X custos associados

Medido pelo método de ELISA, o teste de elastase fecal é comercializado em um *kit*, podendo processar cerca de 80 exames. O valor atual do *kit* comercializado, em reais, foi de R\$ 7.329,06, sendo que a média de custo de cada exame foi de R\$ 91,61. Foram realizados 31 testes em 2016 e 45 em 2020, com custo total de R\$ 7.053,97, destacando-se que 26 dos sujeitos que realizaram o teste em 2016 repetiram o exame em 2020, com uma nova amostra de fezes.

Quanto à pancreatina, seu custo comercial por cápsula foi de R\$ 1,01 e R\$ 2,06, para as apresentações de 10.000UI e 25.000UI, respectivamente. O custo médio do tratamento dispensado por indivíduo considerado IP empiricamente e, posteriormente, reclassificado como SP, durante o período de janeiro de 2016 até fevereiro de 2020, foi de R\$ 5.915,07 (DP=86,04). A Tabela 2 apresenta o quantitativo e o custo com as cápsulas de pancreatina dispensadas, por ano, para esses participantes.

**Tabela 2** – Quantitativo de pancreatina dispensada anualmente para sete indivíduos suficientes pancreáticos e custos totais anuais conforme unidade de apresentação dispensada.

ANO	10.000UI		25.000UI		CUSTO (R\$)
	Quantidade*	Custo R\$	Quantidade*	Custo R\$	
2016	3450	3.484,50	3570	7.372,50	10.857,00
2017	3560	5.863,60	2940	6.056,40	11.920,00
2018	2850	2.877,90	1890	3.893,40	6.771,30
2019	5520	5.575,20	1530	4.078,80	9.654,00
2020	0	0	1620	2.203,20	2.203,20
<b>TOTAL</b>	<b>15.380</b>	<b>17.801,20</b>	<b>11550</b>	<b>23.604,30</b>	<b>41.405,50</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: \*Quantidade de cápsulas de pancreatina dispensadas.

O custo total com a realização do exame da dosagem de EF-1 para o subgrupo de indivíduos reclassificados como SP foi de R\$ 916,1, média R\$ 130,9 ( $DP=8,3$ ). Quanto à reposição enzimática, o custo total foi de R\$ 41.405,50, como observado na Tabela 3. Considerando o custo com a realização do teste para EF-1, a economia média estimada com a suspensão da TRE, por participante, considerado SP após o resultado da EF-1 foi de R\$ 6.770,13, com custo total economizado de R\$ 40.489,4.

**Tabela 3** – Custo da terapia de reposição enzimática empírica comparado ao custo da dosagem da elastase fecal, em indivíduos com fibrose cística, no período de janeiro de 2016 até fevereiro 2020.

SP	Custo com EF-1 (R\$)	Custo com TRE (R\$)
1	91,61	9.540,00
2	91,61	10.778,80
3	183,22*	8.532,30
4	91,61	4.211,10
5	183,22*	3.082,80
6	183,22*	2.174,10
7	91,61	3.086,40
<b>Total</b>	<b>916,1</b>	<b>41.405,5</b>

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: SP=Suficiente pancreático;EF-1=Elastase fecal-1;TRE=Terapia de reposição enzimática.

## DISCUSSÃO

Manifestações clínicas gastrointestinais, pancreáticas e hepáticas podem ser precocemente detectadas em indivíduos com FC, sendo o pâncreas um dos primeiros e mais frequentes órgãos afetados. (GALANTE, 2019; LEE *et al.*, 2012; SINGH; SCHWARZENBERG, 2017). Conforme estudos, cerca de 85% dos indivíduos com FC evoluem para insuficiência pancreática, com sintomas que podem

surgir já nos primeiros anos de vida, sendo iniciada a TRE em cerca de 80% dos indivíduos com FC (BOROWITZ *et al.*, 2006; GRUPO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA, 2018).

Neste estudo, observou-se que, em 2016, 87,9% dos participantes foram diagnosticados como IP, como base nas manifestações clínicas verificadas no diagnóstico ou durante o acompanhamento, percentual similar ao observado por Borowitz (2005), relatando que há indivíduos com FC que apresentam sinais clínicos para a insuficiência pancreática, porém havendo também dificuldades por parte dos profissionais assistenciais nesse diagnóstico clínico. Os autores ainda enfatizam a importância de medidas objetivas na avaliação dessa condição, evitando-se o fracasso nas medidas de intervenção.

Compreendendo, então, que a insuficiência pancreática afeta grande percentual da população com FC, torna-se importante o adequado seguimento clínico, portanto, além do acompanhamento de sinais e sintomas, a aplicação de testes para a avaliação da função pancreática como *screening* pode colaborar na gestão da assistência, como abordam Singh e Schwarzenberg (2017) e Borowitz (2005).

O presente estudo encontrou dados similares ao observado por Noronha (2010). Naquele estudo, 90% dos indivíduos com diagnóstico confirmado de FC eram considerados IP e faziam TRE. Entretanto, após dosagem de EF-1, 73,3% passaram a ser considerados como IP e 26,7% SP. Nesse sentido, a autora destacou que há um percentual significativo de indivíduos com FC fazendo uso da pancreatina empiricamente e destaca a importância da realização de exames laboratoriais para a confirmação da insuficiência pancreática, o que pode racionalizar esta terapia.

A prescrição da TRE é a medida terapêutica para os sujeitos considerados IP. No presente estudo, observou-se que, a partir de dosagem de EF-1, houve a alteração do diagnóstico em 6 (19,3%) dos participantes em 2016 e em 1 (5,3%) em 2020 os quais faziam uso da TRE de maneira



desnecessária. Os resultados deste estudo concordam aos apresentados por Walkowiak *et al.* (2005), que avaliaram 1215 participantes com FC, para os quais foi dosada a EF-1, observando-se que 1074 (88,4%) foram IP e, destes, 24 não estavam fazendo uso de TRE, assim como 141 (11,6%) foram SP, dos quais 81 (57,44%) com a TRE. No presente estudo, observou-se que, em 2020, 2 participantes estavam classificados como SP, no entanto, a partir da EF-1 eles foram diagnosticados como IP, iniciando-se a TRE. Portanto, a não identificação precoce de alteração do *status* pancreático pode comprometer a condição clínica do sujeito, fato que pode ser evitado com a avaliação clínica guiada por exames diagnósticos, enfatizando a importância da utilização de um teste diagnóstico para definição mais objetiva do estado funcional do pâncreas pela equipe de saúde.

Portanto, como abordam Borowitz *et al.* (2004), informações corretas sobre o estado funcional do pâncreas são importantes para o prognóstico clínico do sujeito, além de enfatizarem que a realização de estudos de intervenção pode minimizar vieses de avaliação. Considere-se que, como apresentam Cade *et al.* (2000) e Walkowiak *et al.* (2005), apesar dos testes indiretos como a EF-1, que é um dos mais utilizados, terem menor sensibilidade e especificidade para os casos moderados e leves da insuficiência pancreática, a dosagem da EF-1 fecal é considerada mais sensível e específica do que outros testes, na detecção de insuficiência pancreática exócrina, sendo de menor custo, simples, não invasiva, e podendo fazer parte da rotina de exames para avaliação da função pancreática.

Ainda o estudo de O'Sullivan *et al.* (2013) considera que, durante a triagem neonatal, há a indicação da prescrição da TRE em crianças diagnosticadas com FC apresentando comprometimento pancreático e que tenham valor de elastase fecal <200 mg/g, mas destacam a necessidade da repetição do teste aos 12 meses, o que possibilita uma reavaliação do *status* pancreático, evitando-se a suplementação enzimática desnecessária. De forma semelhante, Sermet-Gaudelus, Mayelle Southern (2010) destacam que a dosagem da EF-1 seja realizada para crianças diagnosticadas pela triagem neonatal, devendo ser monitorada durante o primeiro ano de vida para aquelas inicialmente consideradas SP.

Portanto, pode-se considerar que a classificação objetiva do fenótipo pancreático pode evitar tanto o uso desnecessário de enzimas pancreáticas, quanto a não utilização precoce em indivíduos IP que ainda não apresentem repercussões nutricionais. Os dados deste estudo demonstraram que alguns participantes tinham resultado de EF-1 <200 µg E1/g de fezes (8%), mas não faziam uso da suplementação, o que pode sugerir que com a não realização do teste, houve retardo na introdução da TRE.

Sabe-se que o tratamento da FC é complexo e tem um custo elevado, tanto para o sistema público, como para os serviços de saúde e para o próprio sujeito e seus familiares. Ademais, ainda há alguns custos incorporados ao longo do tratamento, como trouxe a investigação de

Dewitt *et al.* (2012), que considera os custos mais elevados aqueles associados à idade elevada e às complicações associadas. Este estudo centrou-se em indivíduos que evoluíram como IP, com a indicação da TRE, buscando apresentar estimativas acerca dos custos do seu tratamento, assim como do uso de métodos para detecção dessa complicação. Pode-se observar que uma indicação precisa para o tratamento da insuficiência pancreática, tendo como base a avaliação clínica e o suporte da dosagem da EF-1, além de identificar casos aparentemente sem sinais e sintomas, pode descartar aqueles suspeitos, evitando tratamentos desnecessários.

Os tratamentos considerados não necessários representam um impacto importante para o sistema público de saúde. A avaliação dos custos de tratamento e de intervenções em saúde permite subsidiar a análise de gestores de saúde. Há a necessidade da integração de diferentes áreas de conhecimento para o gerenciamento dos recursos. Existe uma crescente demanda nos investimentos com a saúde, com incorporação de novas tecnologias, envelhecimento populacional, fatores socioeconômicos, mudanças na morbimortalidade, direcionando para tomada de decisões que racionalizem os gastos, incorporando medidas de controle, eficiência e efetividade (CARPINTÉRO, 1999). A implementação de protocolos de tratamento com as melhores práticas, avaliando-se custo, pode proporcionar padrões com racionalização desses custos, considerando-se sempre o melhor estado de saúde do sujeito. Nesse entendimento, a otimização dos gastos com o uso da TRE de maneira racional, instituindo-se a pesquisa clínica com o emprego de testes indiretos, poderá evitar custos desnecessários para o sistema público de saúde, além de tornar o tratamento mais eficiente, por evitar efeitos adversos ocasionados pela terapia e por impactos psicossociais para o indivíduo.

Entre as limitações deste estudo, destacam-se o pequeno número de participantes e o tempo curto de seguimento.

## CONCLUSÃO

A prescrição da TRE empiricamente pode gerar custos desnecessários, onerando o sistema público de saúde, tornando o tratamento mais complexo. A avaliação objetiva da função pancreática pode racionalizar o uso da TRE, inclusive com a identificação mais precoce da insuficiência pancreática em indivíduos ainda sem repercussão nutricional. Espera-se que este estudo possa contribuir para futuras análises envolvendo custos.

## REFERÊNCIAS

ATHANAZIO, R. A. *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 43, n.3, p. 219-245, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**. Brasília,

- DF: Secretaria de Assistência à Saúde; Coordenação Geral de Atenção Especializada, 2002.
- BOROWITZ, D. Update on evaluation of pancreatic exocrine status in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 524-527, 2005.
- BOROWITZ, D. *et al.* Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 3, p. 322, 2004.
- BOROWITZ, D. *et al.* Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 149, n. 5, p. 658-662, 2006.
- CADE, A. *et al.* Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. **Pneumologia Pediátrica**, Santiago, v. 29, n. 3, p.172-176, 2000.
- CARPINTÉRO, J. N. C. Custos na área de saúde: considerações teóricas. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE CUSTOS, 6. 1999, São Paulo. **Anais...** São Paulo, 1999. Disponível em: <https://anaiscbc.emnuvens.com.br/anais/article/view/3193/3193>. Acesso em: 29 ago. 2021.
- DAFTARY, A. *et al.* Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. **Jornal de Fibrose Cística**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.71, 2006.
- DEMEYER, S. *et al.* Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. **Jornal de pediatria Europeu**, [s.l.], v.175, n. 7, p. 881-94, 2016.
- DEWITT, E. M. *et al.* Resource use, costs, and utility estimates for patients with cystic fibrosis with mild impairment in lung function: analysis of data collected alongside a 48-week multicenter clinical trial. **Value in Health**, Malden, v. 15, p. 277-283, 2012.
- DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, E. *et al.* **Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test**. New York: Springer, 2017.
- DOMINICI, R.; FRANZINI, C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: areview. **Jornal Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 40, n. 4, p. 325-332. 2002.
- ELBORN, J. S. Cistic fibrosis. **Lancet**, London, v. 388, n. 10059, p. 2519-2531, 2016.
- GALANTE, G. Gastrointestinal, pancreatic and hepatic manifestations of cystic fibrosis in the newborn. **Neo Reviews**, [s.l.], v. 20, n.1, 2019.
- GASKIN, K.J. Exocrine pancreatic dysfunction; cystic fibrosis. *In*: WYLLIE, R.; HYAMS, J. S. **Pediatric gastrointestinal disease**. 4. ed. USA: Bcdecker, 2004. p. 1606-1623.
- GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. **Registro brasileiro de fibrose cística, relatório anual, 2018**. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/>. Acesso em: 10 jun. 2020.
- LEE, M. G. *et al.* Molecular mecanismo de fluido das glândulas pancreáticas e salivares e HCO<sub>3</sub> secreção. **Physiology Journals**, Basel, v. 92, n. 1, p.39-74, 2012.
- NORONHA, A. R. N. **Avaliação da insuficiência pancreática exócrina pela medida da elastase1 fecal em pacientes com fibrose cística acompanhados em um centro de referência**. 2010. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira, Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher, Rio de Janeiro, 2010.
- ORENSTEIN, D. M.; WINNIE, G. B.; ALTMAN, H. Cystic fibrosis. **Jornal Pediátrico**, [s.l.], v. 140, n. 2, p.156-164, 2002.
- O’SULLIVAN, B. P. *et al.* Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. **Jornal Pediátrico**, [s.l.], v. 162, n. 4, p. 808-812, 2013.
- SERMET-GAUDELUS, I.; MAYELL, S. J.; SOUTHERN, K. W. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. **Jornal de Fibrose Cística**, [s.l.], v. 9, n. 5. p. 323-329, 2010.
- SINGH, V. K.; SCHWARZENBERG, S. J. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. **Jornal de Fibrose Cística**, [s.l.], v.16, p.70-78, 2017.
- TAYLOR, C. J. *et al.* Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency inpatients with cystic fibrosis. **Jornal de Fibrose Cística**, [s.l.] 2016.
- WALKOWIAK, J. *et al.* Indirectpancreatic function tests in children. **Jornal de Pediatria, Gastroenterologia e Nutrição**, [s.l.], n. 40, p. 107-114, Feb. 2005.

---

Submetido em: 19/11/2021

Aceito em: 22/11/2021