

# RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

TESTE DIAGNÓSTICO, POINT OF CARE, DE CRYPTOCOCCAL  
ANTIGEN LATERAL FLOW ASSAY (CRAG-LFA) PARA DETEÇÃO  
DE INFECÇÃO POR CRYPTOCOCCUS E DIAGNÓSTICO DE  
MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PESSOAS VIVENDO COM O  
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (PVHIV)

2021 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 do Ministério da Saúde.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saud.gov.br](mailto:conitec@saud.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

### **Elaboração do texto**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Odete Amaral da Silva

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Élida Lúcia Carvalho Martins

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

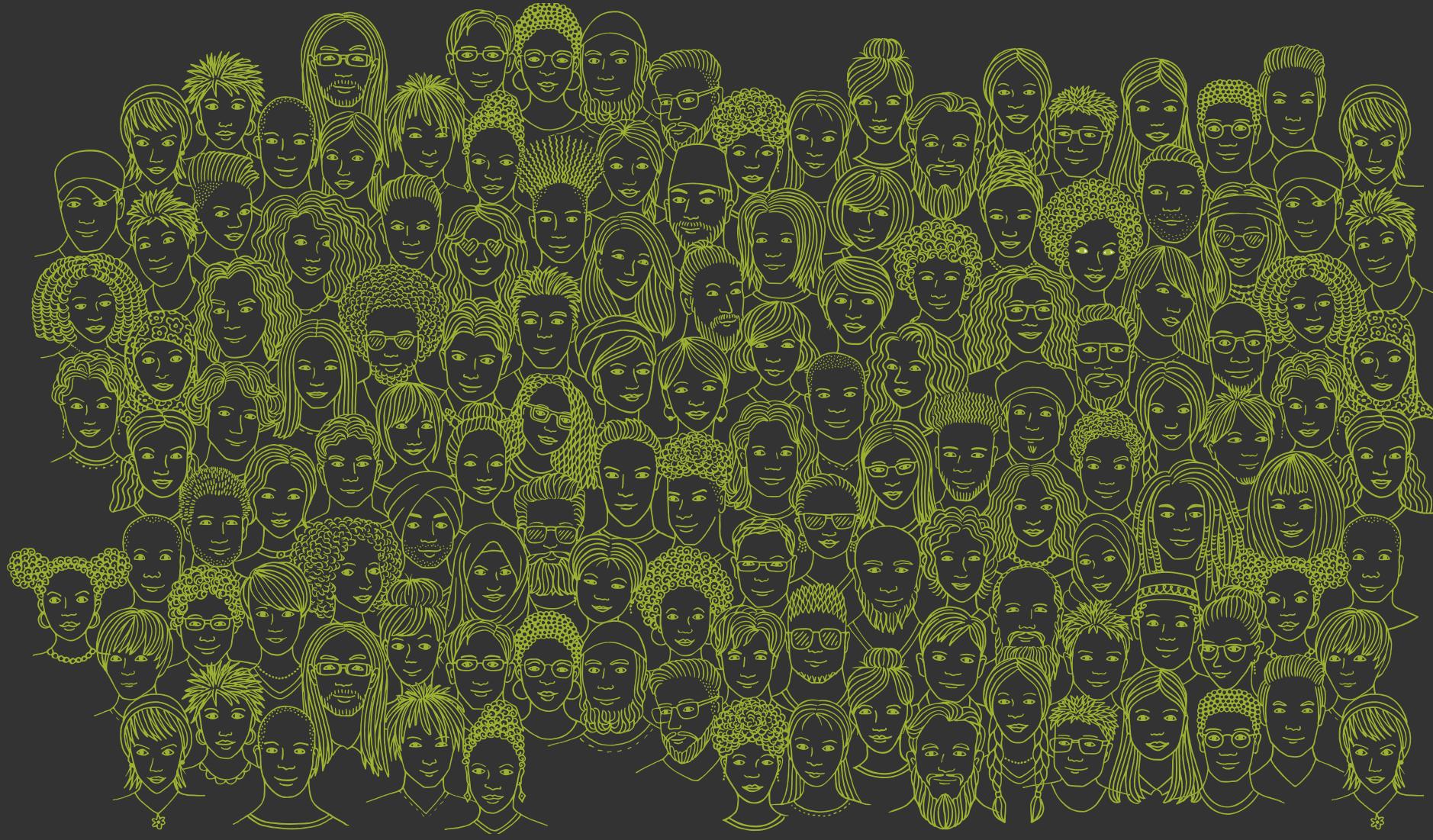
Tatiane Araújo Costa

### **Layout e diagramação**

Leo Galvão

### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insu- mos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saú- de serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:  
[conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)

# **TESTE DIAGNÓSTICO, POINT OF CARE, DE CRYPTOCOCCAL ANTIGEN LATERAL FLOW ASSAY (CRAG-LFA) PARA DETECÇÃO DE INFECÇÃO POR CRYPTOCOCCUS E DIAGNÓSTICO DE MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PESSOAS VIVENDO COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (PVHIV)**

## **O que é a criptocose?**

A criptocose é uma micose sistêmica causada por duas espécies de fungos do gênero *Cryptococcus*. A infecção ataca principalmente o sistema nervoso central e o trato respiratório e sua apresentação mais comum é a meningite criptocócica ou meningoencefalite, que consiste em processo inflamatório do cérebro e das membranas revestidoras do sistema nervoso e da medula.

Anteriormente, considerada uma infecção sistêmica incomum que ocorria em pacientes com outras causas de comprometimento imunológico, a exemplo de condições de saúde como diabetes melito, câncer linfático, lúpus eritematoso sistêmico, o uso de corticoides ou a realização de outro tratamento imunossupressivo, a infecção criptocócica causada por ambas as variedades de *Cryptococcus neoformans* ataca principalmente o sistema nervoso central e o trato respiratório, seguidos de focos menos frequentes na pele, ossos, rins, suprarrenal, entre outros.

A apresentação mais comum da infecção é a meningite criptocócica ou meningoencefalite, que se tornou nas últimas décadas uma doença de importância global com até um milhão de novos casos anualmente. Esta condição é associada à infecção pelo fungo *Cryptococcus gatti*, tendo apresentações clínicas aguda ou subaguda de lesões focais únicas ou múltiplas no sistema nervoso central, relacionadas ou não ao comprometimento clínico das meninges.

Mundialmente, a meningite criptocócica ocasionou cerca de 15% de todas as mortes relacionadas ao HIV. Estima-se que os 223.100 casos de meningite criptocócica, em 2014, resultaram em 181.100 óbitos, sendo 75% (135.900) na África Subsaariana, seguida pelo Sudeste Asiático e América Latina.

Após o surgimento dos antirretrovirais para o HIV, a frequência de casos novos da criptococose diminuiu significativamente em países desenvolvidos (39%), entretanto, o número de casos novos e a mortalidade pela infecção criptocócica ainda é extremamente alta em países com epidemia de HIV não controlada e acesso limitado aos medicamentos e aos cuidados de saúde.

No Brasil, a taxa de mortalidade por criptococose é alta, relatada na faixa de 45% a 65%, independentemente da presença de fatores de risco como a associação ao HIV, bem como da forma primária da doença. Além disso, os pacientes que se recuperam de um quadro de meningite

criptocócica podem apresentar comprometimento neurológico e sensorial a longo prazo (tempo igual ou maior que três meses após o diagnóstico), resultando em incapacidade e má qualidade de vida.

## Como os pacientes com criptococose são diagnosticados no SUS?

O SUS disponibiliza diferentes métodos para diagnóstico da criptococose. O método convencional inclui obrigatoriamente o exame direto com tinta da China e a cultura da amostra do fungo em ágar de Sabouraud. O método da tinta da China consiste no exame microscópico direto do líquido espinhal, secreções, pus, urina e de componentes sanguíneos para visualização dos fungos. Já a cultura em ágar de Sabouraud, método diagnóstico padrão ouro, consiste em um meio de cultura dos fungos por um período não superior a sete dias e temperatura entre 25º C e 37º C. Os fungos se desenvolvem e podem ser observados após 48 horas. A biologia molecular pode ser empregada para identificação e diferenciação das espécies de fungo, sendo a técnica baseada na reação em cadeia de polimerase (PCR), usada para fazer cópias de regiões específicas de DNA.

O diagnóstico sorológico pode ser utilizado para detectar抗ígenos e pesquisar anticorpos. O teste por aglutinação de (CRAG-LA) e o ensaio imunoenzimático (ELISA) são os mais indicados para o diagnóstico por apresentar resultados rápidos e altos níveis de sensibilidade e especificidade.

tarem alta sensibilidade (capacidade de identificar casos positivos em doentes) e especificidade (probabilidade de detectar resultados negativos em não doentes). Embora comumente possam produzir um resultado falso negativo em infecções precoces. Em pacientes com infecção pelo HIV é recomendada a investigação das causas da infecção por fungos em todos os casos de pneumonia por meio de exames de imagem, como a radiografia e a tomografia de tórax, além dos testes citados anteriormente disponibilizados pelo SUS.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diagnóstico e o tratamento precoce da meningite criptocócica são fundamentais para reduzir a mortalidade pela doença em pacientes com HIV. A recomendação do órgão é para os países priorizarem ensaios de fluxo lateral, que são dispositivos simples de detecção rápida de baixo custo e de fácil manuseio, a exemplo do CRAG-LFA, para uso no líquido espinhal e nos componentes do sangue. Para adultos, adolescentes e crianças vivendo com HIV com suspeita de primeira ocorrência de meningite criptocócica, a punção lombar imediata com medição de abertura de pressão de líquido espinhal e aplicação de um teste diagnóstico rápido para o antígeno criptocócica são indicadas como abordagem preferida de diagnóstico.

## Tecnologia analisada: teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA)

O pedido de avaliação de incorporação no SUS do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) assintomáticas, e ainda, para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independentemente da contagem de células de defesa é uma demanda é da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

O CRAG-LFA é um teste de rápido diagnóstico que fornece um resultado definitivo em aproximadamente 10 minutos a baixo custo e sem exigir estrutura física especializada, além de ser de fácil uso e interpretação. O produto possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) até 2027, tem indicação para diagnóstico qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos de fungos do gênero *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*) e é comercializado na configuração de um kit para 50 testes contendo: tiras teste, controle positivo, diluente de amostra e diluente para titulação.

Segundo a análise técnica apresentada pela Secretaria-Executiva da Conitec, estima-se que a capacidade do teste CRAG-LFA identificar casos positivos em doentes

(sensibilidade) no rastreamento da infecção criptocócica é de 100% e a probabilidade de detectar resultados negativos em não doentes (especificidade) varia de 99% a 100%, quando comparado ao teste de aglutinação por látex (CRAG-LA). Além disso, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 98% a 99%. É importante destacar que quanto maior a sensibilidade e a efetividade de um teste usado para diagnóstico, menor a possibilidade de se ter resultado falso positivo ou falso negativo.

A análise de custos aponta que a incorporação do teste CRAG-LFA para rastreamento de infecção criptocócica em PVHIV sintomáticas teria um custo adicional de aproximadamente R\$ 52,7 milhões. Já o impacto orçamentário de 100% de adoção do rastreamento em PVHIV assintomáticos geraria economia de R\$ 55 milhões de reais em cinco anos. Em caso de incorporação do teste CRAG-LFA para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, para cada 1.000 PVHIV por ano, teriam 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27, em cinco anos. Do ponto de vista da relação custo-efetividade, comparado aos testes CRAG-LA e tinta da China já disponíveis no SUS, o uso do teste CRAG-LFA para o diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticas revelou-se mais vantajoso.

## Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação no SUS do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) e para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos.

Esse tema foi discutido durante a 95<sup>a</sup> reunião ordinária da Comissão, realizada no dia 03 de março de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que, de acordo com os estudos técnicos apresentados, o teste diagnóstico é custo-efetivo, tem baixo impacto orçamentário e é considerado de fácil aplicação clínica, superando os testes já existentes.

O assunto esteve disponível na consulta pública nº 18, durante 20 dias, no período de 18/03/2021 a 06/04/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

## Resultado da consulta pública

Foram recebidas 82 contribuições, sendo 45 de cunho técnico-científico e 38 sobre experiência ou opinião. Apenas as contribuições propostas no prazo estabelecido, em formulário próprio, por meio do site da Conitec, foram consideradas.

A maioria das contribuições recebidas concordou com a recomendação inicial da Conitec de incorporar o teste diagnóstico, *point of care*, *de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* e diagnóstico de meningite criptocócica em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) sintomático no SUS.

Entre os principais argumentos apresentados nas contribuições, destacaram-se os seguintes: vantagens clínicas do teste CRAG-LFA, economia de recursos relacionada à identificação e ao tratamento precoce da condição, além de facilidade de manuseio, aplicabilidade e interpretação do teste. Desse modo, o resultado da consulta pública não alterou o entendimento do Plenário e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

## Recomendação final da Conitec

Durante a 97<sup>a</sup> reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de maio de 2021, a Conitec recomendou, por unanimidade, a incorporação do teste diagnóstico, *point of care*, *de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) e para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomático no SUS, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

O Plenário manteve seu entendimento de que o teste diagnóstico apresenta custo mais baixo por resultado de saúde, além de considerado de fácil aplicação clínica, superando os testes já existentes. No mais, a incorporação da tecnologia teria baixas consequências financeiras para o sistema de saúde.

## Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para detecção de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+  $\geq 200$  células/mm<sup>3</sup> e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de células CD4+, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210611\\_Relatorio\\_615\\_CragLFA\\_meningite-criptococica\\_Final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210611_Relatorio_615_CragLFA_meningite-criptococica_Final.pdf).