



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 RASTREIO
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

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

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

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

TESTE DIAGNÓSTICO, POINT OF CARE, DE CRYPTOCOCCAL ANTIGEN LATERAL FLOW ASSAY (CRAG-LFA) PARA RASTREIO 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 25°C e 37°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 confiáveis.

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^a 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 está 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.

Para participar com experiências ou opiniões, ou com contribuições técnico-científicas clique [aqui](#).

Clique [aqui](#) para ler o relatório técnico de recomendação da Conitec.