



Brasília, DF | Julho de 2025

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO


Teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* para o diagnóstico de **Histoplasmose**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



2025 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 da CONITEC.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema (NATS Unifesp-D/NUD)

Andréa da Silva Dourado

Daniele Yukari Kawakami

Elene Paltrinieri Nardi

Nadya Lie Fattori

Tainá Freitas Saldanha

Tiago V. Pereira

Daniela Oliveira de Melo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aíla Coelho do Carmo- CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Perspectiva do paciente

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Annemer Livinalli - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A CONITEC é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da CONITEC é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.



Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

FIGURAS



Figura 1. <i>Forest plot</i> da sensibilidade e especificidade (modelo bivariado)	24
Figura 2. Curva sumária ROC – Análise principal	25
Figura 3. Gráfico de funil para estudos de acurácia diagnóstica	26
Figura 4. Distribuição posterior preditiva da sensibilidade (painel A) e especificidade (painel B) ao longo de diferentes populações e contextos	28
Figura 5. Árvore de decisão para análise de custo-efetividade do teste imunoenzimático para o diagnóstico da histoplasmose em comparação com a cultura micológica.....	34
Figura 6. Modelo de Markov para análise de custo-efetividade do teste imunoenzimático para o diagnóstico da histoplasmose em comparação com a cultura micológica.....	35
Figura 7. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística	43
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações)	44
Figura 9. Curva de aceitabilidade do teste imunoenzimático por amostra de urina	45
Figura 10. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva otimista	51
Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva conservadora	52
Figura 12. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística pelo método epidemiológico	54
Figura 13. Fluxograma da seleção dos estudos	68

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do teste imunoenzimático Clarus Histoplasma Galactomannan EIA	18
Quadro 2. Pergunta PIROS (população, teste-índice, padrão de referência, "outcomes" [desfecho] e "study design" [delineamento dos estudos])	20
Quadro 3. Características dos estudos que utilizaram o teste imunoenzimático para o diagnóstico de histoplasmose ...	22
Quadro 4. Avaliação do rigor metodológico dos estudos conforme o QUADAS-2	29
Quadro 5. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE	31
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade do teste imunoenzimático para o diagnóstico da histoplasmose em comparação com a cultura micológica.....	32
Quadro 7. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação efetividade do teste imunoenzimático por amostra de urina para o diagnóstico da histoplasmose em comparação com a cultura micológica	46
Quadro 8. Estratégia de busca de acordo com a base consultada – busca principal.....	65
Quadro 9. Estratégia de busca complementar	67
Quadro 10. Lista de publicações excluídas após leitura dos textos completos e as respectivas razões de exclusão	69

TABELAS

Tabela 1. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia	20
Tabela 2. Sensibilidade e especificidade de acordo com o método utilizado para detectar o antígeno	26
Tabela 3. Custos associados por estado de saúde para o cenário base e alternativo	39
Tabela 4. Resultados da análise de custo-utilidade.....	42
Tabela 5. Resultados da análise de sensibilidade determinística	42

Tabela 6. Dados da quantidade aprovada de atendimentos realizados do procedimento “Pesquisa de anticorpos contra Histoplasma” (SIGTAP 02.02.03.065-2) para os últimos seis anos (até 1º semestre de 2024) e projeção de procedimentos para os próximos cinco anos.....	48
Tabela 7. Impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina – perspectiva otimista	50
Tabela 8. Impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina – perspectiva conservadora	50
Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva otimista	51
Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva conservadora	52
Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina – método epidemiológico	52
Tabela 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística por método epidemiológico	53
Tabela 13. Desutilidades aplicadas por estado de saúde	73
Tabela 14. Parâmetros utilizados para o cenário base no caso base (estimativa pontual) e nas análises de sensibilidade da avaliação econômica	73
Tabela 15. Parâmetros utilizados para o cenário alternativo no caso base (estimativa pontual) e nas análises de sensibilidade da avaliação econômica	74
Tabela 16. Parâmetros utilizados no caso base (estimativa pontual) e na análise de impacto orçamentário por demanda aferida.....	75
Tabela 17. Parâmetros utilizados no caso base (estimativa pontual) e na análise de impacto orçamentário pelo método epidemiológico	75

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2 Diagnóstico da doença	15
4.3 Tratamento recomendado	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Características gerais.....	18
5.2 Preço proposto para incorporação.....	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1 Caracterização dos estudos incluídos.....	21
6.2 Síntese dos resultados.....	24
6.2.1 Análise principal – modelos frequentistas	24
6.2.2 Análise de sensibilidade de acordo com o método utilizado para detectar o antígeno	26
6.3 Análise de sensibilidade (inferência bayesiana)	26
6.4 Mortalidade	29
6.5 Risco de viés dos estudos incluídos	29
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)	31
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	32
7.1 Avaliação econômica.....	32
7.1.1 Estrutura do modelo econômico.....	33
7.1.2 Intervenção e comparador.....	35
7.1.3 Desfechos utilizados.....	35
7.1.4 Estimativa de recursos e custos associados	37
7.1.5 Taxas de desconto e correções do modelo	40
7.1.6 Pressupostos.....	40
7.1.7 Análise de sensibilidade e outros cenários	41
7.1.8 Resultados.....	41
7.1.9 Considerações	45
7.2 Impacto orçamentário.....	46
7.2.1 População elegível	47
7.2.2 Difusão da tecnologia	48

7.2.3	Custos	49
7.2.4	Análise de sensibilidade	49
7.2.5	Resultados.....	49
7.2.6	Considerações.....	54
8.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	55
9.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	55
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	55
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	58
13.	DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC	58
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	58
15.	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	65
	APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	68
	APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	73
	APÊNDICE 4 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	75

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* para o diagnóstico de histoplasmose, demandada pela Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NUD) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica, custo-efetividade e impacto orçamentário deste teste imunoenzimático para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste imunoenzimático tipo sanduíche para detecção qualitativa de galactomanana do *Histoplasma capsulatum* em amostras de urina - Clarus Histoplasma Galactomannan EIA.

Indicação: Pacientes de todas as faixas etárias com suspeita de histoplasmose.

Demandante: Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA).

Introdução: A histoplasmose é uma micose sistêmica causada pelo *Histoplasma capsulatum*, adquirida por inalação de esporos fúngicos presentes em solos ricos em matéria orgânica, especialmente contaminados por excretas de aves e morcegos e não transmissível entre indivíduos. A infecção pode se manifestar de forma assintomática, autolimitada ou evoluir para quadros pulmonares graves e formas disseminadas potencialmente letais, sobretudo em imunossuprimidos. O diagnóstico é desafiador devido à inespecificidade clínica e à ausência de métodos rápidos amplamente disponíveis, contribuindo para a subnotificação, especialmente no Brasil, onde não há exigência de notificação compulsória. Entre os métodos auxiliares, destaca-se o Clarus Histoplasma Galactomannan EIA (nº Ref.: HGM201), um ensaio imunoenzimático do tipo sanduíche utilizado para a detecção qualitativa da galactomanana de *Histoplasma capsulatum* em amostras de urina, que, quando associado a cultura microbiológica, exame histológico de biópsias e evidências radiográficas, auxilia no diagnóstico da doença. O tratamento depende da gravidade, sendo o itraconazol indicado para casos leves a moderados e a anfotericina B recomendada em infecções graves e disseminadas, especialmente em pacientes imunossuprimidos, como aqueles com AIDS.

Pergunta de pesquisa: Qual é a acurácia diagnóstica do teste imunoenzimático tipo sanduíche para detecção qualitativa de galactomanana na identificação de histoplasmose em amostras de urina de indivíduos com suspeita dessa doença quando comparado com o cultivo micológico associado ou não a outros testes diagnósticos?

Evidências clínicas: Foi conduzida uma revisão sistemática para sintetizar os achados de estudos que avaliaram o teste imunoenzimático para detecção qualitativa de galactomanana em amostras de urina para o diagnóstico de histoplasmose. Ao final do processo de busca e elegibilidade, foram incluídos dez estudos de acurácia diagnóstica. Na análise principal, na qual não foi aplicado nenhum critério em relação ao método do teste imunoenzimático utilizado no estudo, foi possível conduzir uma meta-análise considerando os resultados de seis estudos. Para o desfecho de sensibilidade a estimativa sumária foi de 94% (IC 95% de 82% a 98%) e, para o desfecho de especificidade, a estimativa sumária foi de 93% (IC 95% de 89% a 96%). Para ambos os desfechos a certeza geral da evidência foi avaliada como moderada, uma vez que os estudos apresentaram limitações em relação ao rigor metodológico. Apesar de três estudos que reportaram dados apenas para sensibilidade não terem sido considerados na meta-análise eles apresentaram resultados semelhantes, de forma que não modificariam a interpretação dos resultados. Nos estudos incluídos, dois métodos foram utilizados para a interpretação do teste imunoenzimático, o método de curva padrão (quantitativo) e o método de corte baseado no calibrador (semi-quantitativo). Os resultados foram: sensibilidade de 97% (IC 95% de 90% a 99%) e especificidade de 95% (IC 95% de 93% a 97%) para o método de curva padrão, e sensibilidade de 86% (IC 95% de 61% a 96%) e especificidade de 93% (IC 95% de 78% a 98%) para o método de corte baseado no calibrador. Apesar de dois estudos relatarem o desfecho de mortalidade, não foi possível comparar os resultados, pois os estudos reportaram o desfecho de forma heterogênea e pouco informativa (em 30 dias e 180 dias).

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-utilidade sob perspectiva do Sistema Único de Saúde, utilizando uma árvore de decisão acoplada a um modelo de Markov com horizonte temporal de um ano. A intervenção avaliada foi o teste imunoenzimático por amostra de urina em comparação à cultura micológica – padrão ouro atual para diagnóstico da histoplasmose. Foram construídos dois cenários: (1) o cenário base que para o qual o procedimento Tratamento de micoses (03.03.01.016-9) foi utilizado para o custeio do tratamento de indução e o (2) cenário alternativo, que considera o custo da anfotericina B lipossomal segundo compras registradas no Banco de Preços em Saúde, além do procedimento para tratamento de micoses para o custeio do tratamento de indução. As análises de sensibilidade foram realizadas apenas para o cenário base. No cenário base, diagnóstico da histoplasmose por meio do teste imunoenzimático esteve associado a uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 20.426,67 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), enquanto para o cenário alternativo a razão foi igual a R\$

369.875,12/AVAQ. Todas as simulações da análise de sensibilidade probabilística se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental (100%), sendo que aproximadamente 94,2% das simulações demonstraram ser custo-efetivas considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/AVAQ. Os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a especificidade do teste imunoenzimático e o custo no estado 'Sem tratamento', respectivamente.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina para diagnóstico de histoplasmose sob a perspectiva do SUS. Para o cálculo da população elegível foram considerados os cenários de (1) demanda aferida (com perspectivas conservadora e otimista) e (2) método epidemiológico. Pelo método de demanda aferida, a quantidade de pacientes que farão uso do teste variou entre 17.368 (perspectiva conservadora) e 307.334 (perspectiva otimista) em cinco anos, resultando em um impacto orçamentário que variou entre R\$ 1.308.226,68 e R\$ 23.148.795,90 sob as perspectivas conservadora e otimista, respectivamente. Pelo método epidemiológico estima-se que 23.305 pacientes devem utilizar a tecnologia em cinco anos, com impacto orçamentário de R\$ 1.755.369,01.

Recomendações internacionais: Uma busca em nove agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) não encontrou recomendações públicas sobre o uso do *Clarus Histoplasma Galactomannan EIA*. No entanto, a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) destaca a importância da detecção de antígeno de *Histoplasma* no diagnóstico da histoplasmose, especialmente em imunocomprometidos. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), por sua vez, é a única instituição governamental que recomenda formalmente o uso do teste de antígeno urinário por imunoensaio enzimático (EIA) para essa condição.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Após a triagem dos estudos elegíveis para a análise, não foram identificadas tecnologias para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* para o diagnóstico de histoplasmose no horizonte tecnológico que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão.

Considerações finais: As evidências acerca da acurácia diagnóstica do teste imunoenzimático para detecção qualitativa de galactomanana em amostras de urina provêm de estudos que apresentam limitações em relação ao rigor metodológico, no entanto os resultados sugerem que o teste imunoenzimático possui boa sensibilidade e especificidade. Cabe ressaltar que, os resultados obtidos na análise considerando o método do teste utilizado indicam que o método de curva padrão apresenta maior sensibilidade quando comparado ao método de corte baseado no calibrador, assim como mencionado pelo próprio manual do teste. Além disso, o teste em avaliação, quando utilizado com outros procedimentos diagnósticos (como cultura, por exemplo), pode ser utilizado no auxílio do diagnóstico da histoplasmose, sendo que uma das suas principais vantagens está no menor tempo para o resultado diagnóstico, o que contribuiria na otimização do tratamento. Na análise de custo-efetividade, todas as simulações indicaram a tecnologia avaliada como de maior efetividade incremental e maior custo incremental, sendo que 94,2% das simulações se mostraram custo-efetivas considerando um limiar de R\$ 40.000/AVAQ. Em relação ao impacto orçamentário, o método de demanda aferida resultou em um impacto orçamentário que variou entre R\$ 1.308.226,68 e R\$ 23.148.795,90 sob as perspectivas conservadora e otimista, respectivamente. Pelo método o impacto orçamentário em cinco anos foi estimado em R\$ 1.755.369,01.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 60/2025, de 25 a 30 de junho de 2025. Duas pessoas se inscreveram, porém, uma não atendia às especificidades da chamada e a outra informou indisponibilidade de participar da ação. Não houve tempo hábil para realizar uma busca ativa e, portanto, não houve participação de um representante neste tema.

Discussão preliminar da Conitec: Após as apresentações do Nats, o Comitê de medicamentos discutiu que o teste imunoenzimático *Clarus®* para detecção de *Histoplasma capsulatum* em urina foi avaliado como alternativa rápida ao diagnóstico da histoplasmose, com resultados em 3 horas e alta sensibilidade (94%) e especificidade (93%). Apesar do potencial clínico, o alto custo por kit, a incerteza da necessidade ou não de centralização dos exames devido ao risco de desperdício se não utilizado, fez o Comitê recomendar preliminarmente desfavorável à incorporação.

Recomendação preliminar da Conitec: na 142ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 04 de julho de 2025, o Comitê de Produtos e Procedimentos, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada para Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do teste imunoenzimático para detecção do

antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* para o diagnóstico de histoplasmose. Para essa recomendação, o Comitê considerou o cenário de incerteza em relação ao aproveitamento do teste e questões de implementação. O Comitê reconheceu a boa acurácia do teste imunoenzimático e a facilidade para sua disseminação, uma vez que ele exige uma capacidade mínima de infraestrutura laboratorial, porém destacou que existem dúvidas quanto à melhor forma de utilizá-lo para avaliar a maior quantidade de pacientes por kit.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A histoplasmose é uma infecção fúngica sistêmica causada pelo fungo patogênico *Histoplasma capsulatum*. Essa doença apresenta um amplo espectro clínico, que pode variar desde uma condição assintomática até uma doença grave, progressiva e disseminada, potencialmente fatal. A principal forma de transmissão, ocorre por inalação dos esporos presentes no ambiente, especialmente em áreas com solo contaminado por fezes de aves ou morcegos, frutas secas e cereais¹⁻³. A histoplasmose não é uma doença contagiosa, ou seja, não há transmissão direta entre pessoas nem de animais para humanos. A infecção ocorre exclusivamente pela exposição ao ambiente contaminado^{1,2}. Para a prevenção da doença, recomenda-se o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs), como máscaras N95 e cabines vedadas em máquinas agrícolas, principalmente por trabalhadores rurais e profissionais que atuam em cavernas e granjas, os quais estão mais expostos ao fungo¹.

O fungo responsável pela histoplasmose é um organismo dimórfico presente no solo. A espécie de *Histoplasma capsulatum* se subdivide em três variedades fenotípicas principais: *H. capsulatum* variedade *capsulatum*, responsável pela histoplasmose clássica e de distribuição mundial; *H. capsulatum* variedade *duboisii*, encontrada no continente africano, causando a histoplasmose africana; e *H. capsulatum* variedade *farciminosum*, associada à linfangite epizootica, afetando exclusivamente equinos⁴. O fungo possui uma fase saprofítica no ambiente, crescendo em forma filamentosa no solo, especialmente em áreas com temperaturas entre 22°C e 29°C e níveis de umidade entre 67% e 87%, fatores que favorecem seu desenvolvimento. O solo enriquecido com excrementos de aves e morcegos proporciona um ambiente ideal para a proliferação do fungo^{2,5}.

O prognóstico da histoplasmose depende de fatores como a resposta imunológica do hospedeiro, a quantidade de fungo inalado e a virulência do agente. Essa infecção pode atingir qualquer pessoa, mas apresenta maior gravidade e disseminação em indivíduos com o sistema imunológico comprometido. Em pessoas saudáveis, a gravidade da doença está diretamente relacionada à quantidade de partículas fúngicas inaladas. No entanto, em indivíduos imunossuprimidos, o estado imunológico é o fator determinante para a progressão da doença^{2,6}. A infecção primária pode ocorrer em crianças, adolescentes, adultos e idosos, ou seja, qualquer idade e gênero. Porém os casos mais graves, inclusive os que levam ao óbito, são mais frequentes em crianças menores de um ano e adultos com mais de cinquenta anos².

A infecção não confere imunidade permanente, permitindo a ocorrência de novos episódios da doença ao longo da vida. Nos estágios iniciais da infecção, o sistema imunológico ativo é uma resposta celular para conter o avanço do fungo. Esse mecanismo resulta na formação de granulomas, que evoluem para necrose caseosa e encapsulamento fibroso, frequentemente com depósito de cálcio nas lesões residuais. Essas lesões podem conter elementos fúngicos viáveis, permitindo a reativação da doença em momentos de imunossupressão^{2,7}. Nos indivíduos imunocompetentes,

sucessivas exposições ao fungo geralmente resultam em lesões regressivas, sem progressão significativa da doença. No entanto, em pessoas com imunidade comprometida, como portadores de doenças autoimunes ou pacientes em tratamento imunossupressor, a infecção pode se tornar progressiva e apresentar diferentes graus de gravidade⁸.

Indivíduos imunocomprometidos, como aquelas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), estão em maior risco de desenvolver formas disseminadas da doença. Em pacientes com AIDS, a mortalidade por histoplasmose disseminada pode chegar a 50%, especialmente nos casos com manifestações clínicas graves⁹⁻¹¹. A infecção fúngica ocorre predominantemente em indivíduos imunocomprometidos com HIV cuja contagem de células T CD4+ esteja abaixo de 200 células/mm³¹².

A enfermidade pode se manifestar de diferentes formas clínicas, variando de infecções assintomáticas a doenças pulmonares e disseminadas. A histoplasmose pode se apresentar de forma assintomática, sendo detectada apenas por exames de imagem ou testes sorológicos. A forma pulmonar aguda surge entre 3 e 18 dias após a exposição ao fungo, causando febre, tosse seca, fadiga, cefaleia, calafrios e, em casos graves, insuficiência respiratória. Já a forma pulmonar crônica afeta principalmente idosos e fumantes, levando a tosse persistente, febre intermitente e fibrose pulmonar, sendo frequentemente confundida com tuberculose. As formas mediastinais da histoplasmose são consideradas complicações que surgem após a resolução das manifestações pulmonares iniciais^{2, 3}. A histoplasmose disseminada ocorre quando o fungo se espalha para outros órgãos, sendo mais comum em imunossuprimidos, podendo ser crônica, afetando um único órgão, ou progressiva, levando a falência de múltiplos órgãos se não tratada. Pacientes com HIV/Aids têm risco aumentado de fungemia grave, exigindo diagnóstico precoce e tratamento rápido^{2, 3, 13, 14}.

A histoplasmose é uma micose sistêmica de distribuição geográfica ampla e considerada endêmica em diversas regiões do mundo. A doença é mais prevalente em áreas de clima tropical e temperado, com maior incidência no continente americano. Entre as regiões de destaque estão o Centro-Oeste dos Estados Unidos, os vales dos rios Mississipi e Ohio e as proximidades dos Grandes Lagos. Na América do Sul, casos da doença são frequentemente relatados em países como Brasil, Argentina, Venezuela, Equador, Paraguai, Uruguai e Colômbia^{2, 3}.

No Brasil, a histoplasmose tem sido registrada em diversos estados, com microepidemias associadas a grupos de pessoas expostas a ambientes contaminados. Entre os principais locais de risco estão cavernas habitadas por morcegos, galinheiros e áreas urbanas com alta concentração de pombos. Essas microepidemias foram documentadas em pelo menos dez estados brasileiros, sendo mais comuns nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, com destaque para Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso e Goiás¹. Apesar de sua relevância para a saúde pública, a histoplasmose e outras micoses sistêmicas ainda não estão incluídas na lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Isso implica que não há uma vigilância epidemiológica sistemática em âmbito nacional para essas doenças. Algumas unidades federativas, no entanto, optaram por estabelecer a notificação obrigatória dentro de seus territórios, buscando maior controle e monitoramento local. Como resultado, não há dados epidemiológicos abrangentes que permitam estimar a ocorrência, a

dimensão e a importância dessas enfermidades em nível nacional¹. Atualmente, não existem estudos epidemiológicos nacionais abrangentes sobre a prevalência da doença. Os dados disponíveis são baseados em análises retrospectivas e pesquisas regionais de pequeno porte, o que impede uma visão precisa sobre sua distribuição e impacto^{1, 2, 13}. No caso da histoplasmose adquirida em função da ocupação profissional, as unidades de saúde devem notificar as autoridades sanitárias competentes, permitindo que os empregadores tenham ciência da incidência da doença no ambiente de trabalho. Isso possibilita a implementação de estratégias preventivas que minimizem o risco de novos casos².

Outro fator que contribui para a subnotificação e o diagnóstico tardio da histoplasmose no Brasil e em outros países da América Latina é a limitação nos métodos diagnósticos. Muitos diagnósticos ainda dependem de cultura fúngica, um método demorado e pouco acessível em algumas regiões. Como consequência, a doença pode ser identificada tardiamente, o que aumenta a probabilidade de manifestações clínicas avançadas, como lesões cutâneas. Essas lesões podem refletir tanto variações genéticas do patógeno quanto um marcador da demora no diagnóstico. Diante desse cenário, é essencial o investimento em métodos diagnósticos mais rápidos e eficazes, bem como a ampliação da notificação da doença, possibilitando um melhor controle da histoplasmose no Brasil^{13, 15}.

4.2 Diagnóstico da doença

O diagnóstico da histoplasmose é realizado com base em uma análise combinada de informações clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e/ou radiológicas. A identificação ou confirmação da presença da infecção fúngica, exige uma abordagem abrangente, que combina cultura, histopatologia, detecção de antígenos e, em casos específicos, testes moleculares e sorológicos. A confirmação definitiva da doença ocorre por meio do isolamento do fungo *Histoplasma capsulatum*, cultura a partir de amostras de tecidos ou fluidos corporais. Este método micológico continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da histoplasmose e é um dos testes atualmente disponível no SUS^{1, 16}. No entanto, é importante destacar que resultados negativos em amostras suspeitas não excluem completamente a possibilidade do diagnóstico, especialmente em casos de alta suspeita clínica^{1, 17}.

A cultura de amostras biológicas, são cultivadas em ágar dextrose Sabouraud e incubadas a 25°C, permitindo o desenvolvimento da fase micelial do fungo¹⁶. O crescimento do mofo ocorre em um período que pode variar de seis a doze semanas, apresentando coloração branca a castanho claro^{2, 16}. A cultura é mais eficaz em pacientes com infecção disseminada após exposição a uma alta carga do fungo. Em formas mais leves ou moderadas da doença os cultivos frequentemente não detectam o fungo¹⁶.

O isolamento do fungo por meio de cultura de amostras clínicas permanece como o método de diagnóstico definitivo^{16, 18}. No entanto, esse processo pode levar semanas de incubação para a identificação do organismo e requer laboratórios de biossegurança nível 3. Além disso, a sensibilidade das culturas varia consideravelmente^{16, 18, 19}. Para contornar o maior tempo de obtenção de resultados, sensibilidade variável e o risco biológico envolvido no método padrão

ouro, surge a detecção de anticorpos por imunodifusão, fixação complementar, *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) e *Western blot*, considerados métodos sorológicos frequentemente usado como alternativa mais rápida às técnicas microbiológicas para *H. capsulatum*^{2, 16}.

A cultura micológica está disponível no SUS (SIGTAP 02.02.08.013-7) e é o exame mais utilizado no Brasil para o diagnóstico da histoplasmose⁶. Além desse, o SUS também oferece exames com códigos inespecíficos para histoplasmose, como a histopatologia (SIGTAP 02.03.02.003-0) e o exame micológico direto (SIGTAP 02.02.08.025-0), e com códigos específicos, como a Pesquisa de anticorpos contra Histoplasma (SIGTAP 02.02.03.065-2), para o diagnóstico da doença.

O método de detecção de polissacarídeos de *Histoplasma capsulatum* na urina e no soro, originalmente desenvolvido como um radioimunoensaio de fase sólida foi convertido em um ensaio imunológico enzimático (EIA). O EIA apresenta alta sensibilidade (95%) quando realizada em amostras de urina, sendo mais sensível quando realizado em amostras de urina do que em soro^{13, 16}. Este teste imunoenzimático é particularmente útil em pacientes com histoplasmose disseminada, especialmente em pacientes com AIDS, que frequentemente apresentam altas cargas fúngicas^{3, 16}. Embora o teste imunoenzimático em amostras de urina seja útil, ele apresenta limitações de reações falso-positivas que são observadas em pacientes com outras micoses endêmicas, como paracoccidioidomicose, blastomicose, peniciliose e histoplasmose africana (*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*). Por isso, o diagnóstico não deve se basear exclusivamente no teste de antígeno, sendo necessária a confirmação por culturas ou outros métodos¹⁶.

O teste Clarus Histoplasma Galactomannan EIA (Ref. HGM201) é um ensaio imunoenzimático do tipo sanduíche, essa técnica inclui a introdução de um antígeno da amostra na placa pré-revestida com anticorpos, seguida da ligação sequencial dos anticorpos secundários de detecção e ligados a enzimas aos locais de reconhecimento do antígeno²⁰. O teste Clarus foi projetado para a detecção qualitativa da galactomanana do fungo histoplasma em amostras de urina. Este exame, quando combinado com outras abordagens diagnósticas, como cultura microbiológica, análise histológica de biópsias e exames de imagem, auxilia no diagnóstico da Histoplasmose¹⁸.

Entre os diagnósticos diferenciais mais relevantes da histoplasmose está a tuberculose, devido à semelhança nos sintomas respiratórios e sistêmicos que ambas as doenças podem apresentar. Outros diagnósticos diferenciais incluem leishmaniose (nas formas tegumentar e visceral), malária, diferentes tipos de pneumonias, sarcoidose e algumas neoplasias. É essencial considerar esses diagnósticos alternativos, especialmente em áreas endêmicas ou em pacientes imunocomprometidos, para evitar atrasos na identificação da doença e iniciar o tratamento adequado o mais rápido possível^{1, 2, 17}.

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento da histoplasmose deve ser iniciado somente após uma avaliação clínica detalhada, com a orientação e acompanhamento adequado. Na maioria dos casos, a infecção evolui para uma recuperação espontânea, sem a

necessidade de intervenção com medicamentos antifúngicos. No entanto, pacientes que não recebem diagnóstico precoce ou que apresentam formas mais graves da doença podem necessitar de um tratamento prolongado com medicamentos antifúngicos para controlar a infecção¹.

Dessa forma, o tratamento da histoplasmose depende da apresentação clínica e do estado imunológico do paciente. O *Histoplasma capsulatum* é sensível a vários antifúngicos, incluindo anfotericina B, cetoconazol, itraconazol e fluconazol. A anfotericina B é considerada o antifúngico mais eficaz, especialmente em casos disseminados. Contudo, derivados triazólicos, como o itraconazol, têm demonstrado grande eficácia, inclusive nas formas disseminadas^{3, 21}.

A histoplasmose pulmonar aguda é autolimitada, na maioria dos casos. Entretanto, tratamento específico é indicado para pacientes cujos sintomas persistem por mais de duas a três semanas ou apresentam envolvimento pulmonar ou sistêmico grave. Casos moderados a leves são tratados com itraconazol 200 mg/dia ou a cada 12 horas, por via oral, por um período de 6 a 12 semanas. Nos casos graves, recomenda-se o uso de complexo lipídico de anfotericina B (3 mg a 5 mg/kg/dia) por 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg a cada 12 horas, via oral, por 12 semanas. Pode-se associar a corticosteroides, como metilprednisolona (0,5 a 1 mg/kg/dia), são recomendados por uma a duas semanas^{2, 3, 21, 22}.

No caso da histoplasmose pulmonar crônica, o itraconazol é o medicamento de preferência, administrado em doses de 200 mg/dia ou a cada 12 horas, via oral. O tratamento dura entre 12 e 24 meses, e recidivas ocorrem em 10 a 15% dos casos após a suspensão do tratamento. O monitoramento é feito por exames de imagem de tomografia computadorizada ou raio-X com reavaliação a cada 6 meses, e análise de escarro^{2, 3, 23}.

Nos casos graves de histoplasmose disseminada crônica, recomenda-se o uso de complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia, intravenoso) por 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg a cada 12 horas, via oral, por 1 ano. Em casos moderados, o tratamento consiste em itraconazol 200 mg a cada 12 horas, via oral, por 1 ano. Já o tratamento para casos de histoplasmose disseminada progressiva envolve o uso de complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia, intravenoso) por 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg a cada 12 horas, via oral, por 1 ano. Para casos moderados, a recomendação é itraconazol 200 mg a cada 12 horas, via oral, por 1 ano. Para histoplasmose do sistema nervoso central o tratamento envolve anfotericina lipossomal (3 mg/kg/dia, intravenoso) por 4 a 6 semanas, seguida de itraconazol 200 mg a cada 12 horas, via oral, por 1 ano².

Para o tratamento de histoplasmose disseminada em pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com AIDS, a anfotericina B é utilizada e administrada em doses totais de 35 mg/kg (cerca de 2 a 2,5 g para adultos), e a terapia de manutenção a longo prazo, é essencial para manter a melhora clínica, sendo uma alternativa eficaz³. Casos de pacientes com meningite pelo *Histoplasma capsulatum* necessitam do tratamento com altas doses de anfotericina B ou fluconazol intravenoso. Em gestantes, a anfotericina B é preferida devido à contraindicação dos triazólicos. Para pacientes com AIDS e histoplasmose, a terapia antirretroviral (HAART) deve ser iniciada precocemente, e a terapia antifúngica de manutenção

pode ser descontinuada após um ano, caso o CD4 esteja acima de 150 células/mm³ e a carga viral do HIV esteja controlada por pelo menos três meses²³⁻²⁵.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Ministério da Saúde (MS), disponibiliza gratuitamente os antifúngicos itraconazol e anfotericina B em suas formulações lipídicas para o tratamento de diversas micoses sistêmicas, sejam elas endêmicas, de implantação ou oportunistas. Esses medicamentos fazem parte do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), conforme diretrizes estabelecidas pelo governo federal²⁶. A distribuição desses antifúngicos ocorre mediante análise criteriosa da solicitação, sendo assim é necessário apresentar um laudo médico que comprove a infecção fúngica em atividade recente e os resultados do teste para diagnóstico do HIV².

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

A seguir, estão descritas as principais características da tecnologia e seus aspectos regulatórios. O *Clarus Histoplasma Galactomannan EIA* (nº Ref.: HGM 201) é um ensaio imunoenzimático tipo sanduíche para detecção qualitativa de galactomanana de *Histoplasma* em urina, auxiliando no diagnóstico de histoplasmose quando combinado com outros métodos, como cultura micológica, exame histopatológico e evidências radiográficas¹⁸.

O *Clarus Histoplasma Galactomannan EIA* possui aprovação de uso pela *Conformité Européenne* (CE) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em amostras de urina^{27, 28}. No Brasil, a empresa detentora do registro do dispositivo médico é a Passrod Importação e Exportação de Produtos para Saúde LTDA - ME, tendo sido aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 27/01/2020²⁹. O registro sanitário do teste está ativo sob o número de registro 81504790103, e é categorizado como classe II (produto de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública)²⁹. Outras informações sobre o *Clarus Histoplasma Galactomannan EIA* estão listadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do teste imunoenzimático *Clarus Histoplasma Galactomannan EIA*

Tipo	Ensaio imunoenzimático de captura para a detecção qualitativa da galactomanana do <i>Histoplasma</i> em amostras de urina.
Princípio do teste/ Método diagnóstico/ Procedimento	Ensaio imunoenzimático – ELISA. Anticorpos IgG monoclonais anti- <i>Histoplasma</i> são imobilizados no fundo dos micro-poços atuando como anticorpos de captura, enquanto anticorpos IgG monoclonais anti-conjugados em peroxidase de rábano (HRP) são utilizados como agentes de detecção. Amostras de urina são testadas sem tratamento, sendo adicionadas a micro-poços revestidos com anticorpos de captura e incubadas. Se a amostra contém galactomanana de <i>Histoplasma</i> , ela se liga ao anticorpo de captura no micro-poço. Após isso, a microplaca é lavada para remover resíduos não ligados. O anticorpo de detecção conjugado à HRP é adicionado à microplaca e, após nova lavagem, são utilizados 3,3', 5,5' Tetrametil Benzidina (TMB) e a solução reveladora. Na presença do anticorpo secundário, surge uma coloração azul, que muda para amarelo ao ser interrompida pela solução reveladora. A absorbância é determinada por uma leitora de microplacas a 450nm e também em um comprimento de onda referencial a 620/630nm.

	O Clarus® (HGM201) possui dois procedimentos de teste com amostras de urina, denominados de Curva Padrão (<i>Standard Curve Procedure</i>) e Corte Baseado no Calibrador (<i>Calibrator Cut-off Procedure</i>). O procedimento de curva padrão oferece maior sensibilidade, utilizando sete padrões preparados pelo usuário, além de controle positivo, negativo e em branco, com resultados em ng/mL. Já o procedimento de corte baseado no calibrador é menos sensível, mas utiliza menos micro-poços, exigindo apenas um padrão preparado pelo usuário, além de controle positivo, negativo e em branco. Os resultados são expressos em unidades EIA.
Nome comercial	Clarus® <i>Histoplasma</i> Galactomannan EIA.
Reagentes fornecidos	a. micro-poços revestidos com anticorpo de captura (96 ao total – REF HGMWW2); b. padrão de galactomanana de <i>Histoplasma</i> – 100ng/mL (3mL x 1 – REF HGM100); c. controle positivo (1mL x 1 – REF HGMPC2); d. controle negativo (1mL x 1 – REF HGMNC2); e. tampão de lavagem 20x (50mL x 1 – EIAWB1); f. anticorpo de detecção (10mL x 1 – REF HGMDA2); g. substrato TMB (10mL x 1 – REF EIATUS) e h. solução reveladora (10mL x 1 – REF EIASS2).
Fabricante	IMMY INC - Estados Unidos da América.
Registro na Anvisa	81504790103.
Indicação	Método diagnóstico alternativo para detecção qualitativa da histoplasmose.
Parâmetro mensurado	Urina.
Padrão ouro	Isolamento e identificação do <i>Histoplasma capsulatum</i> por meio de cultivo micológico.
Limite de detecção	A densidade ótica é determinada por uma leitora de microplacas a 450nm e, também, em um comprimento de onda referencial a 620/630nm. Para o procedimento de curva padrão, são considerados resultados negativos concentrações <0,20 ng/mL e positivos ≥ 0,20 ng/mL. Para o procedimento de corte baseado no calibrador, são considerados resultados <1,0 unidades EIA como negativos e ≥ 1,0 unidades EIA como positivos.
Descrição do resultado	Detecção qualitativa da galactomanana do <i>Histoplasma</i> , podendo ser positivo (sugestivo de infecção por <i>Histoplasma capsulatum</i>) ou negativo.
Tempo para o resultado	Cerca de duas a três horas (incluindo as etapas de incubação, lavagem e leitura dos resultados).
Equipamento	Materiais necessários, porém, não fornecidos: a. pipeta entre 100-500uL e ponteiros descartáveis; b. água destilada ou desmineralizada; c. leitor de microplacas (com leitura de absorbâncias em 450nm e 620/630nm e software capaz de gerar a curva de calibração); d. máquina lavadora de microplacas de teste ELISA ou pipeta multicanal para lavagem; e. cronômetro; f. misturador de vórtice; g. incubadora configurada para 37°C (± 1°C) e h. cilindro graduado para diluir o tampão de lavagem.

Fonte: Manual do usuário do produto e registro ANVISA²⁹.

5.2 Preço proposto para incorporação

A Interlab – distribuidora de produtos científicos LTDA, distribuidora oficial do Clarus *Histoplasma Galactomannan* EIA no Brasil foi consultada em janeiro de 2025 e propôs o preço do Kit descrito na **tabela 1**.

Tabela 1. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Fornecedor	Cotação
Clarus <i>Histoplasma Galactomannan</i> EIA – Kit com 96 micro-poços*	Interlab**	R\$ 7.380,00

Fontes: *Uma placa de com tiras contendo 96 micro-poços de poliestireno quebráveis com anticorpos monoclonais anti-Histo imobilizados no fundo. A quantidade de testes que é possível realizar com um kit varia, principalmente, pelo procedimento adotado (de curva padrão ou de corte baseado no calibrador). Em conversa com especialista em 17/02/2025, ele estimou que seja possível realizar em torno de 76 testes por kit. **Cotação enviada no dia 15/01/2025 pela Interlab – distribuidora de produtos científicos LTDA, responsável pela comercialização do produto no Brasil, segundo a Passrod Importação e Exportação de Produtos para Saúde LTDA – ME (detentora do registro)²⁹.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram avaliadas as evidências científicas sobre a tecnologia (Clarus *Histoplasma Galactomannan* EIA) quanto a acurácia diagnóstica em participantes com suspeita de histoplasmose. Dessa forma, foi elaborada uma pergunta a partir do acrônimo PIROS, descrito no **Quadro 2**.

Pergunta: “Qual é a acurácia diagnóstica do teste imunoenzimático tipo sanduíche para detecção qualitativa de galactomanana na identificação de histoplasmose em amostras de urina de indivíduos com suspeita dessa doença quando comparado com o cultivo micológico associado ou não a outros testes diagnósticos?”

Quadro 2. Pergunta PIROS (população, teste-índice, padrão de referência, “outcomes” [desfecho] e “study design” [delineamento dos estudos])

P – População	Participantes de todas as faixas etárias com suspeita de histoplasmose
I – Teste-índice	Teste imunoenzimático tipo sanduíche para detecção qualitativa de galactomanana na identificação de histoplasmose em amostras de urina - Clarus <i>Histoplasma Galactomannan</i> EIA
R – Padrão de referência	Cultivo micológico podendo estar associado ou não a outros testes diagnósticos, como histopatologia, microscopia ou citologia
O – Desfechos (outcomes)	Primário: Sensibilidade e Especificidade Secundário: mortalidade
S – Delineamento de estudo (study)	Estudos observacionais comparativos de acurácia diagnóstica, com delineamento transversal ou de coorte (retrospectiva ou prospectiva)

Fonte: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** EIA - Ensaio imunoenzimático.

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

○ Critérios de inclusão

(a) **Tipos de participante:** participantes e/ou amostras de urina com suspeita de histoplasmose;



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- (b) **Teste-índice:** teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* - Clarus Histoplasma Galactomannan EIA;
- (c) **Padrão de referência:** cultivo micológico podendo estar associado ou não a outros testes diagnósticos, como histopatologia, microscopia ou citologia;
- (d) **Desfechos:** sensibilidade (verdadeiros positivos), especificidade (verdadeiros negativos), mortalidade.

o Critérios de exclusão

- (a) Estudos que avaliaram soro ou sangue ao invés de urina;
- (b) Estudos que não avaliaram humanos;
- (c) Revisões da literatura, diretrizes/protocolos, editoriais, cartas ao editor, opiniões, comentários, resumos de congresso e séries e relatos de casos (mesmo aqueles que discutissem o diagnóstico dos participantes);
- (d) Estudos que avaliaram apenas amostras biológicas de indivíduos saudáveis;
- (e) Textos completos das publicações não disponíveis em inglês, português ou espanhol.

A partir da pergunta PIROS, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Reviews; e LILACS. Foram conduzidas duas buscas em 2025, uma em 8 de janeiro e uma busca complementar em 12 de fevereiro, sem fazer restrições para padrão de referência, desfechos e delineamento de estudo. O **Apêndice 1**, detalha a metodologia adotada e as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências.

Foram identificadas 384 publicações na primeira busca, e após exclusão das duplicatas (n = 90) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 21 publicações foram selecionadas para avaliação por texto completo. Foram identificados os textos completos de todas as publicações. Após a leitura dos textos completos, foram incluídas cinco publicações, Marin (2023)³⁰, Zhang (2015)³¹, Cáceres (2018)³², Martinez-Gamboa (2021)³³ e Theel (2013)³⁴. Na busca complementar foram encontradas 1.716 publicações e excluídas 52 duplicatas. Após a triagem, 47 publicações foram analisadas por texto completo. Foram incluídas cinco publicações, Bezerra (2024)³⁵, Domecq (2025)³⁶, Falci (2019)¹³, Labocchetta (2023)³⁷, Vidal (2021)³⁸. Os autores dos estudos foram consultados via e-mail nos casos de ausência de detalhes ou informações em relação ao teste índice utilizado. No **Apêndice 2**, estão resumidos os resultados do processo de elegibilidade e as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

6.1 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídos dez estudos, a maioria deles (n=8) avaliou participantes com diagnóstico de HIV/AIDS e utilizou o procedimento de curva padrão (n=7). As principais características são apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3. Características dos estudos que utilizaram o teste imunoenzimático para o diagnóstico de histoplasmose

Estudo	Delineamento	Objetivo	População/amostra e número total de participantes	Método do teste índice e cutoff	Padrão de referência	Desfechos avaliados
Marin (2023)³⁰	Coorte retrospectivo	Avaliar a sensibilidade e especificidade do kit HGM201 para detecção do antígeno urinário de <i>H. capsulatum</i> por imunoensaio enzimático	Pacientes adultos (> 18 anos) com histoplasmose associada à AIDS (n=50); Pacientes com HIV + outras patologias infecciosas (n = 51); Voluntários saudáveis (n = 15).	Curva padrão 0,2 ng/mL e 0,39 ng/mL	Cultura e/ou histopatologia	Sensibilidade; especificidade
Martinez-Gamboa (2021)³³	Coorte prospectiva	Determinar a acurácia diagnóstica da detecção do antígeno Histoplasma na urina.	Adultos (>18 anos) com diagnóstico prévio de HIV e suspeita de histoplasmose disseminada (n = 415)	Curva padrão 0,2 ng/mL	Cultura e/ou histopatologia	Sensibilidade; especificidade
Theel (2013)³⁴	Coorte prospectiva	Avaliar um imunoensaio enzimático com reagente específico do analito para a detecção do antígeno urinário de <i>H. capsulatum</i> da IMMY em comparação com o teste de rotina com o EIA quantitativo da MiraVista.	Amostras de urina (n=1003); Pacientes com histoplasmose confirmada por cultura (n=11)	Curva padrão 0,5 ng/mL	Cultura	Sensibilidade
Falci (2019)¹³	Coorte prospectiva	Determinar a prevalência, os fatores de risco e o resultado da histoplasmose em pessoas vivendo com HIV/AIDS em hospitais brasileiros	Adultos vivendo com HIV/AIDS (n=570)	Curva padrão 0,5 ng/mL	Cultura, microscopia e/ou histopatologia	Mortalidade
Cáceres (2018)³²	Transversal	Validar um ensaio comercial de imunoabsorção enzimática monoclonal de Histoplasma galactomanana (HGM) (IMMY) em duas coortes de pessoas vivendo com HIV/AIDS.	Pessoas vivendo com HIV/AIDS (n=546); Histoplasmose confirmada (n=63; sendo 35 da Guatemala e 28 da Colômbia); Pessoas com HIV/AIDS (n=371); Indivíduos com outras infecções (n=112); Amostras de urina (controle) (n=43)	Curva padrão 0,5 ng/mL; Ponto de corte do calibrador 1,5; 2,6; 4,4; 6,4; 9,4 e 15 EIA	Cultura	Sensibilidade; especificidade
Zhang (2015)³¹	Coorte retrospectiva	Avaliar o desempenho do kit IVD aprovado pela FDA e o ASR-EIA para detecção do antígeno urinário de Histoplasma na urina de uma coorte de doentes confirmados e clinicamente caracterizados com	Indivíduos com histoplasmose confirmada e clinicamente caracterizados e casos de controle (n=100); Pacientes com histoplasmose (n=50); Controle (n=50)	Curva padrão 0,5 ng/mL	Cultura, citologia ou histopatologia	Sensibilidade

		histoplasmose, bem como de casos controle.				
Bezerra (2024)³⁵	Transversal	Identificar <i>Histoplasma capsulatum</i> em amostras de sangue de doentes com co-infecção de histoplasmose disseminada e síndrome de imunodeficiência adquirida através de métodos moleculares.	Pacientes com HIV e histoplasmose (n=14)	NI	Cultura	Sensibilidade
Domecq (2025)³⁶	Coorte retrospectiva	Avaliar a associação entre o antígeno urinário de <i>Histoplasma capsulatum</i> (AgU) basal e a gravidade da histoplasmose no contexto de HIV.	Pacientes ≥ 18 anos, com diagnóstico documentado de HIV, que apresentaram pelo menos uma determinação de AgU (n = 452); Pacientes com histoplasmose confirmada (n=25)	Curva padrão 2,2 ng/mL	Cultura	Sensibilidade; especificidade; mortalidade
Labocchetta (2023)³⁷	Coorte retrospectiva	Avaliar o desempenho analítico do Hcp 100 dot blot, um ensaio interno que detecta o antígeno de 100 quilodaltons do <i>Histoplasma capsulatum</i> na urina e compará-lo com dois ensaios disponíveis no mercado.	Amostras de urina (n=56); Pacientes com HIV e histoplasmose disseminada confirmada (n=23); Pacientes com outras doenças infecciosas clinicamente relacionadas com a histoplasmose (n=13); Indivíduos saudáveis de uma região endêmica para histoplasmose (n=20)	Ensaio semiquantitativo (método do ponto de corte do calibrador) 1 unidades EIA	Cultura ou microscopia	Sensibilidade; especificidade
Vidal (2021)³⁸	Coorte prospectiva	Avaliar o impacto da combinação do antígeno de <i>Histoplasma</i> na urina e do PCR de <i>Histoplasma</i> no sangue guiada pelo estado de CD4 no diagnóstico de histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV/AIDS admitidas em um centro urbano em São Paulo, Brasil.	Adultos (≥18 anos) hospitalizados com infecção avançada pelo HIV-1 (contagem de células CD4<200 células/mm ³) (n=106)	Método do ponto de corte do calibrador NI	Cultura	Sensibilidade; especificidade

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD). **Legenda:** AgU - antígeno urinário; AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; CD4 - linfócitos T CD4; EIA - Ensaio imunoenzimático; FDA - Food and Drug Administration; HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana; NI - Não informado; PCR - Polymerase chain reaction.

6.2 Síntese dos resultados

6.2.1 Análise principal – modelos frequentistas

Para a análise principal, foi utilizado o modelo bivariado³⁹ e o modelo hierárquico da curva ROC sumária (HSROC; ROC, do inglês *receiver-operating characteristic*)⁴⁰. Ambos os modelos adotam uma estrutura de efeitos aleatórios, considerada adequada à presente investigação devido à heterogeneidade clínico-metodológica entre os estudos incluídos. As estimativas sumárias foram reportadas com seus intervalos de confiança de 95% (IC de 95%). Para os estudos individuais, os IC de 95% foram calculados por meio do método exato de Clopper-Pearson⁴¹. A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste *Q* de Cochran, com um valor de $P < 0,10$ indicando a presença de heterogeneidade⁴². Além disso, a estatística I^2 foi utilizada para quantificar a magnitude da heterogeneidade⁴³. Para garantir a estabilidade da variância, especialmente em casos de proporções observadas próximas de 0 ou 1, nas avaliações de heterogeneidade, as proporções foram transformadas na escala do arco seno duplo⁴⁴. O viés de estudos pequenos foi investigado por meio de gráficos de funil e do teste de Deeks⁴⁵, considerando um valor de $P < 0,10$ como evidência de assimetria no gráfico de funil⁴⁶.

Na análise principal não foi aplicado nenhum critério em relação ao método do teste índice utilizado no estudo e dessa forma foi possível combinar resultados de seis estudos, conforme apresentado na **Figura 1**. Na meta-análise não foi possível considerar três estudos (Theel (2013)³⁴; Zhang (2015)³¹ e Bezerra (2024)³⁵), uma vez que todos eles reportaram apenas o desfecho de sensibilidade e dessa maneira a tabela 2x2 apresentou muitos zeros, impossibilitando a condução da análise. Assim, para esses estudos os resultados foram apresentados de forma descritiva. Para o desfecho de sensibilidade a estimativa sumária foi de 94% (IC 95% de 82% a 98%), com teste *Q* de Cochran de 18,35, $p = 0,005$ e I^2 de 67,3%. A especificidade sumária foi de 93% (IC 95% de 89% a 96%), com teste *Q* de Cochran de 22,28, $p = 0,001$ e I^2 de 73,1%. Houve evidência de heterogeneidade estatística para ambos os desfechos, indicando que a variabilidade nas estimativas da sensibilidade e especificidade foram maiores do que aquelas esperadas ao acaso.

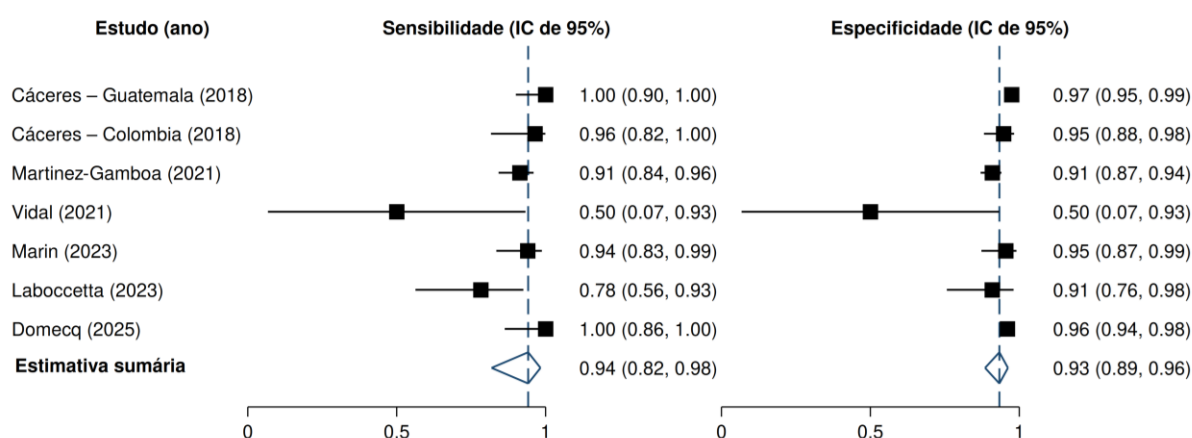


Figura 1. Forest plot da sensibilidade e especificidade (modelo bivariado)

Legenda: IC de 95% denota intervalo de confiança de 95%

A curva ROC é apresentada na **Figura 2**. A região de 95% de confiança é uma área ao redor da curva sumária ROC que indica a incerteza associada às estimativas sumárias de sensibilidade e especificidade. A região preditiva de 95% é a área que indica onde a verdadeira sensibilidade e especificidade de outras populações ou contextos provavelmente estarão, com 95% de probabilidade. Essa região preditiva mostra a amplitude de valores dentro da qual se espera que os resultados de futuros estudos ou aplicações do teste diagnóstico caiam, considerando a variabilidade observada nos estudos incluídos na meta-análise.

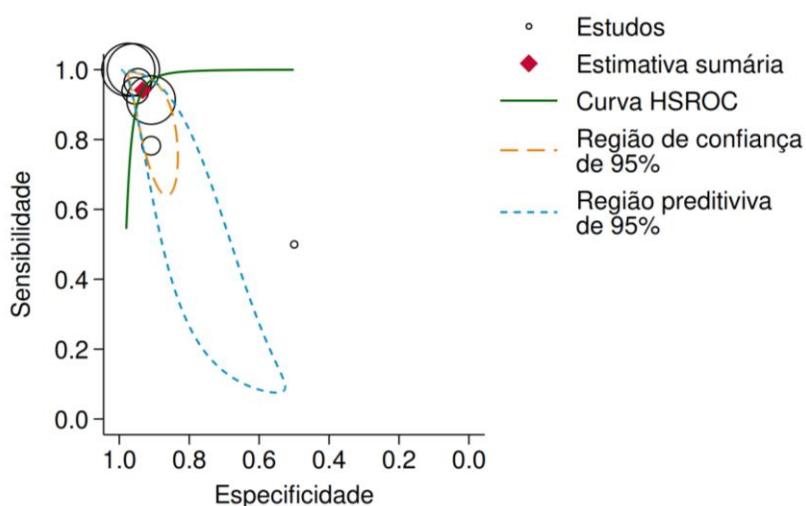


Figura 2. Curva sumária ROC – Análise principal

Legenda: HSROC denota *hierarchical summary receiver-operating characteristic*

O gráfico de funil, apresentado na **Figura 3**, não mostra assimetria e o teste de Deek resultou em $P = 0,77$, ambos não oferecendo indicações robustas de viés de estudos pequenos ou viés de publicação na evidência avaliada, embora o número de estudos seja limitado para uma inferência definitiva.

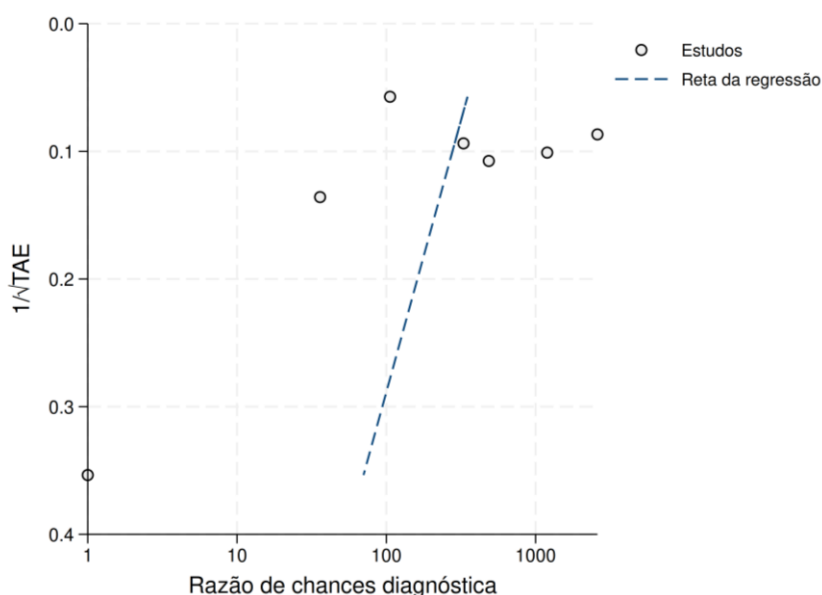


Figura 3. Gráfico de funil para estudos de acurácia diagnóstica

Legenda: TAE denota tamanho amostral efetivo

Para os três estudos não incluídos na meta-análise, o estudo de Theel (2013)³⁴ reportou que onze participantes com histoplasmosse confirmada por cultura realizaram o teste imunoenzimático, cujo resultado foi positivo em todos eles. Zhang (2015)³¹ relatou que entre os 22 participantes que tinham o diagnóstico de histoplasmosse confirmado por cultura, citologia ou histopatologia, 18 apresentaram resultado positivo no teste imunoenzimático (verdadeiro positivo) e quatro participantes apresentaram o resultado negativo (falso negativo). Dessa forma, a sensibilidade foi de 81,8%. E, de acordo com o estudo de Bezerra (2024)³⁵, entre os 13 indivíduos que realizaram o exame de cultura, 11 deles tiveram resultado positivo tanto na cultura quanto no teste imunoenzimático (verdadeiros positivos), enquanto os outros dois participantes tiveram resultado negativo na cultura e positivo no teste imunoenzimático (falso positivo). Apesar desses estudos não terem sido considerados na meta-análise, os resultados reportados por eles estão alinhados com os demais.

6.2.2 Análise de sensibilidade de acordo com o método utilizado para detectar o antígeno

Como o teste em avaliação possui dois métodos para realização (curva padrão e corte baseado no calibrador) e o próprio manual do teste menciona algumas diferenças entre eles, incluindo a sensibilidade, uma análise de subgrupo foi realizada considerando o método reportado por cada estudo incluído. Os resultados para essas análises são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Sensibilidade e especificidade de acordo com o método utilizado para detectar o antígeno

Método utilizado para detectar o antígeno	Número de estudos	Estudos	Sensibilidade sumária (IC 95%)	Especificidade sumária (IC 95%)
Curva padrão	4	Marin (2023) ³⁰ Martinez-Gamboa (2021) ³³ Cáceres (2018) ³² Domecq (2025) ³⁶	97% (90% a 99%)	95% (93% a 97%)
Corte baseado no calibrador	3	Cáceres (2018) ³² Labocetta (2023) ³⁷ Vidal (2021) ³⁸	86% (61% a 96%)	93% (78% a 98%)

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD).

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Nota: Para o estudo de Cáceres (2018), na análise de modelo de curva padrão foram utilizados os dados da tabela 2 da publicação do estudo - Análise de concordância entre IMMY quantitativo (HGM) e culturas para as coortes da Guatemala e Colômbia separadamente. Para a análise de modelo de corte baseado no calibrador foram utilizados os dados da Tabela 4 da publicação do estudo - Avaliação do desempenho analítico do ELISA monoclonal semiquantitativo IMMY (HGM) também para as coortes analisadas isoladamente.

6.3 Análise de sensibilidade (inferência bayesiana)

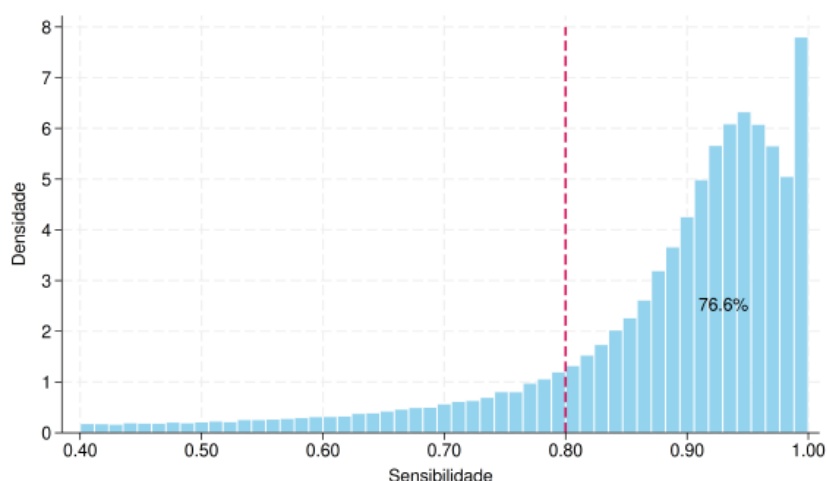
Para complementar a análise principal, foi realizada uma análise bayesiana assumindo um modelo de efeitos aleatórios por meio da distribuição t bivariada⁴⁷. Esse modelo foi empregado para quantificar melhor a heterogeneidade nas estimativas por meio da distribuição preditiva da sensibilidade e especificidade. A distribuição preditiva pode ser entendida como a distribuição provável de uma variável, considerando o modelo, os dados disponíveis e as incertezas⁴⁸. Na presente análise, as distribuições bayesianas preditivas permitem previsões mais robustas e sobre o comportamento da sensibilidade e especificidade ao longo das diferentes populações e contextos.

A sensibilidade e a especificidade foram modeladas utilizando a função logito⁴⁷. As estimativas foram expressas como proporções acompanhadas do intervalo de credibilidade de 95% (ICr de 95%). A estimativa sumária foi obtida por meio da mediana, e o IC de 95% foi calculado a partir dos percentis 2,5% e 97,5% da distribuição posterior. Para o modelo, foram empregadas distribuições *a priori* pouco informativas, que propiciam uma estabilização numérica ao desconsiderar valores de parâmetros irrealísticos.

Todas as análises foram conduzidas no programa OpenBUGS 2.0 (MRC Biostatistics Research Unit, Universidade de Cambridge, Reino Unido)⁴⁹, e as estimativas foram obtidas utilizando a simulação de Monte Carlo por cadeias de Markov, com 150.000 iterações (sendo 50.000 iterações iniciais descartadas ["*burn-in*"] e 50.000 simulações por cadeia, empregando 3 cadeias no total). As avaliações diagnósticas do modelo foram conduzidas no Stata (versão 18, StataCorp, College Station, EUA) por meio de avaliações gráficas de densidade e auto-correlação, e *trace plots*⁵⁰.

As análises utilizando inferência Bayesiana produziram estimativas sumárias bastante semelhantes às da análise principal. A sensibilidade sumária foi de 0,91 (ICr 95%: 0,72 a 0,96) e a especificidade sumária foi de 0,93 (ICr 95%: 0,81 a 0,96). A **Figura 4** exibe as distribuições posteriores preditivas da sensibilidade e especificidade, respectivamente. Nessa figura, é possível notar grande dispersão na magnitude da sensibilidade e especificidade, indicando elevada heterogeneidade estatística. Contudo, a probabilidade posterior de a sensibilidade verdadeira exceder o valor de 0,80 foi 76,6%. Esse resultado indica que, mesmo em um cenário de heterogeneidade, existe uma chance elevada de que o novo teste diagnóstico apresente sensibilidade satisfatória em diferentes populações e contextos do SUS. Resultados similares foram observados para a especificidade, com uma probabilidade de 85,4% de a especificidade verdadeira exceder o limiar de 0,80.

A



B

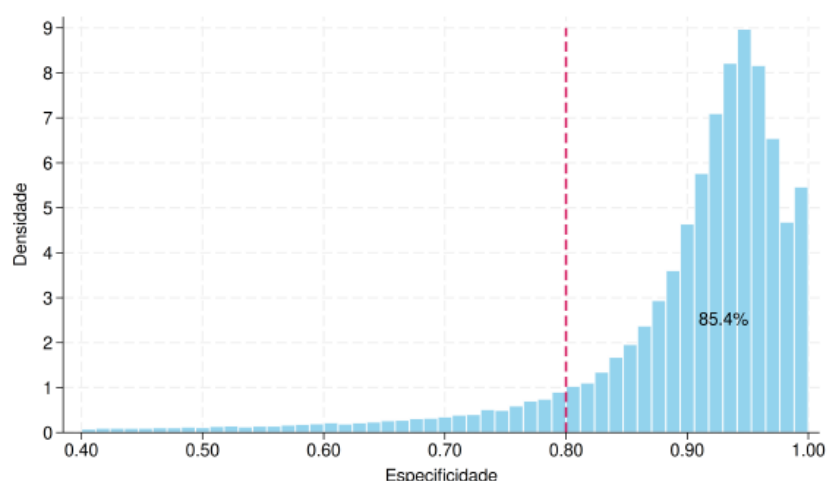


Figura 4. Distribuição posterior preditiva da sensibilidade (**painel A**) e especificidade (**painel B**) ao longo de diferentes populações e contextos

Os resultados são baseados na meta-análise de acurácia diagnóstica bayesiana com seis estudos (1.612 participantes) por meio do modelo de efeitos aleatórios. A distribuição preditiva descreve a variabilidade esperada da sensibilidade e especificidade ao longo de diferentes populações e contextos, incorporando a heterogeneidade observada nas estimativas dos estudos e a incerteza associada a essas estimativas. As áreas à direita das linhas tracejadas vermelhas ilustram sensibilidades ou especificidades superiores a 80% (Por exemplo, no painel A, espera-se que 76,6% das populações apresentem uma sensibilidade verdadeira superior a 80%). No painel A, as probabilidades posteriores de a sensibilidade do novo teste exceder 0,85, 0,90 e 0,95 foram de 68,8%, 54,4% e 28,6%, respectivamente. No painel B, as probabilidades posteriores de a especificidade do novo teste exceder 0,85, 0,90 e 0,95 foram de 79,0%, 64,8% e 30,6%, respectivamente.

6.4 Mortalidade

Apenas dois estudos forneceram informações a respeito da mortalidade. Falci (2019)¹³ relatou que a mortalidade geral em 30 dias nos pacientes diagnosticados apenas pelo antígeno urinário foi de 14,3% (6/42), enquanto em pacientes diagnosticados por métodos clássicos (micológico e histopatológico) foi de 26,9% (21/78). Domecq (2025)³⁶ informou que entre os 42 indivíduos que apresentaram antígeno urinário positivo, sete faleceram dentro de 30 dias e 11 dentro de 180 dias, resultando em uma mortalidade de 16,6% e 26,2%, respectivamente. Não foi possível comparar os resultados, pois os estudos reportaram o desfecho de forma heterogênea e pouco informativa.

6.5 Risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação do rigor metodológico dos estudos incluídos, foi utilizada a segunda versão da ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2)⁵¹, elaborada pela University of Bristol. Essa ferramenta é estruturada em quatro domínios sobre risco de viés, cada um com perguntas norteadoras para auxiliar no julgamento como risco baixo, alto ou incerto; e outros três domínios sobre as preocupações na aplicabilidade à pergunta de pesquisa. O **Quadro 4** apresenta a avaliação realizada para os estudos incluídos.

Segundo a avaliação do rigor metodológico realizado a partir da ferramenta QUADAS-2, o principal risco de viés encontra-se no domínio de seleção de pacientes, sendo avaliado como de alto risco em seis estudos (Marin et al, 2023; Theel et al, 2013; Cáceres et al, 2018; Zhang et al, 2015; Bezerra et al, 2024 e Labocchetta et al, 2023)^{30-32, 34, 35, 37}.

Nesses estudos, foram selecionados pacientes e amostras que já possuíam o diagnóstico de Histoplasmosose confirmados, sendo que quatro deles (Marin et al, 2023; Cáceres et al, 2018; Zhang et al, 2015 e Labocchetta et al, 2023)^{30-32, 37} realizaram uma comparação com pacientes saudáveis, o que pode ter contribuído para uma exacerbação do resultado de acurácia.

Quadro 4. Avaliação do rigor metodológico dos estudos conforme o QUADAS-2

Autor/ano	RISCO DE VIÉS				APLICABILIDADE		
	Seleção de pacientes	Teste Índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste Índice	Padrão de referência
Marin et al, 2023 ³⁰							
Martinez-Gamboa et al, 2021 ³³							
Theel et al, 2013 ³⁴							
Cáceres et al, 2018 ³²							
Zhang et al, 2015 ³¹							
Bezerra et al, 2024 ³⁵							

Domecq et al, 2025 ³⁶	😊	😊	😊	?	😊	😊	😊
Falci et al, 2019 ¹³	😊	😊	😊	?	😊	😊	😊
Labocchetta et al, 2023 ³⁷	😞	😊	😊	?	😊	😊	😊
Vidal et al, 2021 ³⁸	😊	?	😊	?	😊	😊	😊

Fonte: Elaboração pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp Diadema (NUD).

Legenda: 😊 = Baixo risco de viés; 😞 = Alto risco de viés; ? = Risco incerto

Alguns estudos apresentaram algumas particularidades, como o estudo do Marin et al, 2023 que realizou a exclusão de pacientes que possuíam coinfeções com outros agentes etiológicos, sendo considerados pacientes mais difíceis de serem diagnosticados e os estudos de Theel et al, 2013³⁴; Cáceres et al, 2018³²; Bezerra et al, 2024³⁵ e Labocchetta et al, 2023³⁷ que não relataram possíveis exclusões de pacientes e seus respectivos motivos.

Dois estudos (Bezerra et al, 2024 e Vidal et al, 2021)^{35, 38} pontuaram de forma incerta para o domínio de teste índice, pois não relataram sobre o cegamento das análises e qual valor de corte foi utilizado durante o procedimento do teste urinário. O artigo de Cáceres et al, 2018³² pontuou de forma incerta para o domínio de padrão de referência, pois não está explícito se os resultados do padrão ouro foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste de índice.

Todos os artigos pontuaram de forma incerta para o domínio de fluxo e tempo, pois nenhum destes relatava o intervalo entre o teste índice e o padrão de referência. Além disso, não registravam informações sobre se todos os pacientes receberam exatamente o mesmo teste padrão ouro.

Para a aplicabilidade, todos os artigos pontuaram como baixo risco de viés para o domínio de seleção de pacientes, pois a PIROS refere-se a pacientes de todas as faixas etárias com suspeita de Histoplasmosse e a maior parte dos artigos selecionados incluíram pacientes vivendo com HIV/AIDS, representando apenas uma parcela a população desejada para esta revisão sistemática. Nenhum artigo obteve uma avaliação global de baixo risco de viés.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a certeza do conjunto de evidências, foi aplicado a abordagem do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁵². A certeza geral de evidência foi moderada em todos os desfechos. As avaliações estão apresentadas no **Quadro 5**.

Quadro 5. Avaliação da certeza do conjunto de evidências a partir do sistema GRADE

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de participantes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Estimativa global	Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação		
Sensibilidade	6 estudos 269 participantes	Transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	Grave ^{a,b,c}	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,94 (IC 95%: 0,82 a 0,98)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b,c}
Especificidade	6 estudos 1343 participantes	Transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	Grave ^{a,b,c}	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	0,93 (IC 95%: 0,89 a 0,96)	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b,c}

a. População: Marin et al. (2023)³⁰, Cáceres et al. (2018)³² e Labocetta et al. (2023)³⁷ realizaram comparações entre pacientes doentes e saudáveis, o que pode ter impactado a acurácia dos resultados. Marin et al. (2023)³⁰ excluiu pacientes com coinfeções por outros agentes etiológicos, considerando-os mais difíceis de diagnosticar. Cáceres et al. (2018)³² e Labocetta et al. (2023)³⁷ não informaram exclusões de pacientes nem seus motivos. **b. Teste Índice:** Vidal et al. (2021)³⁸ não informou sobre o cegamento das análises nem o valor de corte utilizado no teste imunoenzimático. **Padrão de referência:** Cáceres et al. (2018)³² não especifica se os resultados foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste de índice. **c.** Todos os artigos pontuaram de forma incerta para o domínio de fluxo e tempo. **Nota:** Não foi estimado a probabilidade pré-teste devido a fragilidade dos dados de prevalência da Histoplasmoze no Brasil, por não se tratar de uma doença com notificação compulsória, os dados encontrados em literatura podem subestimá-lo.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Avaliação econômica

A histoplasmose pode ser dividida em sua uma forma subclínica, que é assintomática e não requer tratamento, em duas formas pulmonares - pulmonar aguda, pulmonar crônica – e na apresentação disseminada⁵³. Considerando as formas sintomáticas e, conseqüentemente, mais graves da histoplasmose, o diagnóstico rápido é fundamental para melhorar o prognóstico do paciente por meio do tratamento imediato após confirmação diagnóstica.

Atualmente, o padrão-ouro para diagnóstico da histoplasmose é a visualização do fungo por meio da cultura micológica^{2, 21, 54, 55}, para o qual podem ser utilizados diferentes espécimes, incluindo sangue, medula óssea e escarro em um crescimento que demanda, em média, entre duas e seis semanas^{54, 55}, podendo chegar a doze semanas^{2, 16}. Apesar de ser classificado como único exame a provar o diagnóstico da doença por algumas diretrizes clínicas internacionais²¹, o método pode variar bastante em relação à sua sensibilidade⁵⁴. A cultura micológica está disponível no SUS (SIGTAP 02.02.08.013-7) e é o exame mais utilizado no Brasil para o diagnóstico da histoplasmose⁶. Além desse, o SUS também oferece exames com códigos inespecíficos, como a histopatologia (SIGTAP 02.03.02.003-0), e específicos, como a pesquisa de anticorpos contra histoplasma (SIGTAP 02.02.03.065-2), para o diagnóstico da doença. No cenário atual, outros métodos menos invasivos e mais rápidos, como a detecção de antígenos, estão sendo utilizados para a investigação da histoplasmose, diminuindo diagnóstico tardios e, conseqüentemente, agilizando o tratamento do paciente e diminuindo a letalidade da doença.

Sob perspectiva do SUS, foi realizada análise de custo-utilidade do teste imunoenzimático em amostra de urina para o diagnóstico de histoplasmose. O comparador utilizado na análise foi a cultura micológica, uma vez que esse é o exame padrão-ouro para o diagnóstico da histoplasmose. As características da avaliação econômica estão descritas no

Quadro 6.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade do teste imunoenzimático para o diagnóstico da histoplasmose em comparação com a cultura micológica

Objetivos	Avaliar se o ensaio imunoenzimático de captura para a detecção qualitativa da galactomanana do Histoplasma em amostras de urina, em comparação a cultura micológica, é custo-efetivo em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes de todas as faixas etárias com suspeita de histoplasmose
Intervenção	Teste imunoenzimático tipo sanduíche para detecção qualitativa de galactomanana na identificação de histoplasmose em amostras de urina - <i>Clarus Histoplasma Galactomannan</i> EIA
Comparadores	Cultura micológica
Tipo de avaliação econômica	Custo-utilidade

Modelo analítico	Árvore de decisão acoplada a Markov
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> - QALYs)
Horizonte temporal	1 ano
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	Não aplicável
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

7.1.1 Estrutura do modelo econômico

Foi realizada uma análise de custo-utilidade com o objetivo de comparar o teste imunoenzimático por amostra de urina em relação à cultura micológica para o diagnóstico da histoplasmose e, para isso, foi construída uma árvore de decisão acoplada a um modelo de Markov. A árvore de decisão construída simulou o diagnóstico de um paciente com histoplasmose sintomática com base na sensibilidade e especificidade das estratégias comparadas. Foi utilizada a sensibilidade e especificidade da cultura micológica para acurácia do comparador da avaliação econômica tendo em vista a comparação do ensaio imunoenzimático com a melhor prática clínica⁶. A árvore de decisão é apresentada na **Figura 5**.

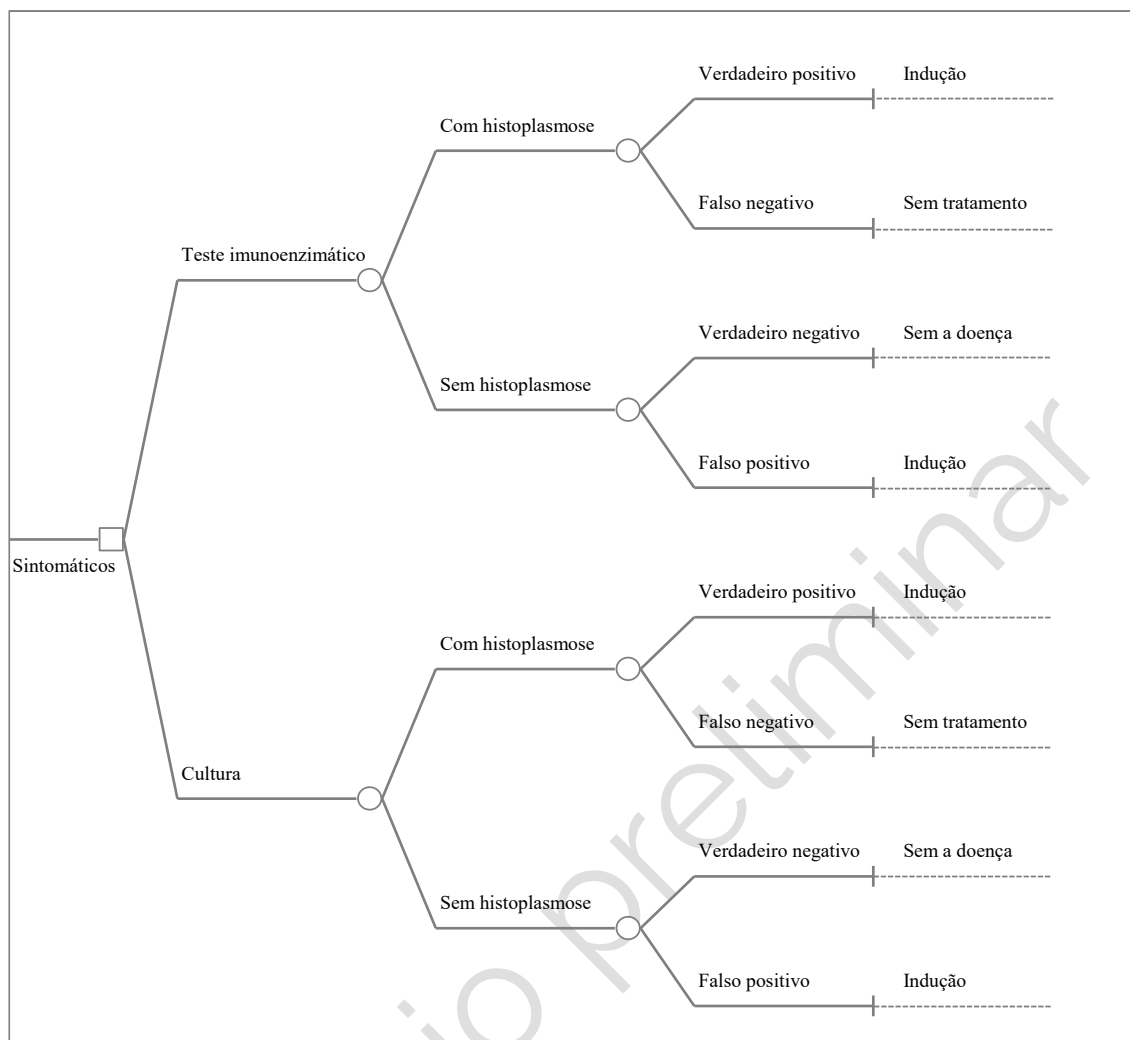


Figura 5. Árvore de decisão para análise de custo-efetividade do teste imunoenzimático para o diagnóstico da histoplasmose em comparação com a cultura micológica

No modelo de Markov, os pacientes foram alocados em três estados iniciais: (1) Sem tratamento: pacientes com a doença, mas com resultado negativo (falso negativo); (2) Tratamento: pacientes com resultados positivos (verdadeiros ou falsos positivos); (3) Sem a doença: estado destinado a pacientes sem a doença e corretamente diagnosticados (verdadeiros negativos). Após o diagnóstico inicial, em ciclos de 14 dias, os pacientes podiam permanecer nos seus estados de saúde, transicionar do estado 'Tratamento' para 'Sem a doença', simulando resposta clínica ao tratamento, ou transicionar dos três estados da doença para o estado de absorção 'Morte'. Apesar do estado 'Tratamento' envolver tanto verdadeiros positivos quanto falso positivos, o modelo simulou qualidade de vida e mortalidade diferentes entre esses pacientes.

Pacientes de todos os estados iniciais estariam associados a uma probabilidade diferente de morrer específica para seu estado de saúde. O horizonte temporal considerado utilizado no modelo foi de um ano, sendo suficiente para demonstrar o processo diagnóstico do paciente, seu tratamento e melhora clínica. O modelo de Markov é apresentado na **Figura 6**.

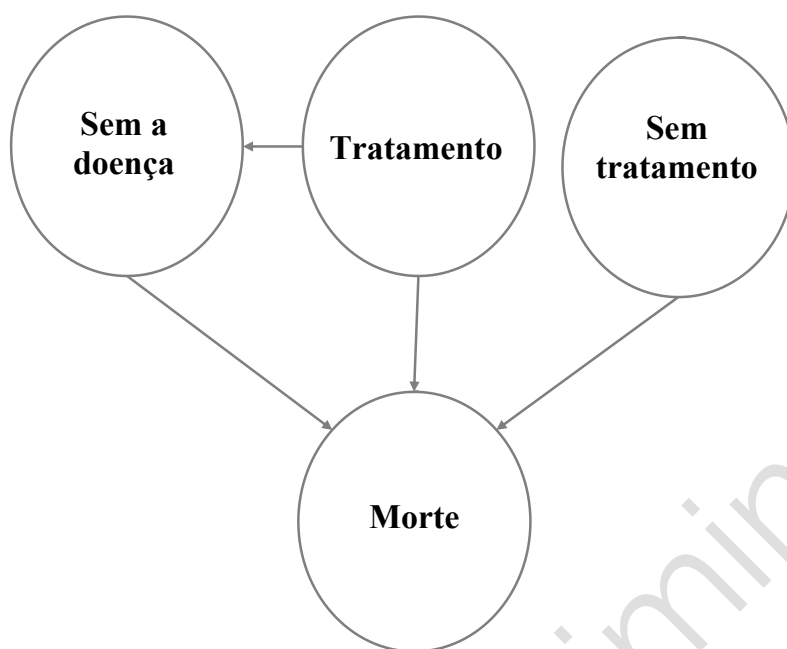


Figura 6. Modelo de Markov para análise de custo-efetividade do teste imunoenzimático para o diagnóstico da histoplasmose em comparação com a cultura micológica

7.1.2 Intervenção e comparador

A intervenção da avaliação econômica é o teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* por amostra de urina. Apesar do teste imunoenzimático substituir parcialmente a demanda por testes auxiliares de diagnóstico, como, por exemplo, a pesquisa de anticorpos, a avaliação teve como objetivo comparar o ensaio imunoenzimático com o padrão-ouro disponível no SUS. Nesse sentido, o comparador considerado foi o diagnóstico micológico por cultura, padrão-ouro para diagnóstico da histoplasmose^{2, 21}.

7.1.3 Desfechos utilizados

○ Acurácia dos testes diagnósticos

Os dados de sensibilidade e especificidade do teste imunoenzimático por amostra de urina foram extraídos da meta-análise descrita neste relatório. Nesse sentido, a intervenção foi associada a uma sensibilidade de 0,94 (IC 95% 0,82 a 0,96) especificidade de 0,93 (IC 95% 0,89 a 0,96). A acurácia da cultura micológica foi extraída do estudo Marin et al (2023)³⁰, com sensibilidade de 0,70 (IC95% 0,56 a 0,83) e especificidade de 1,00 (IC95% 0,99 a 1,00). Vale ressaltar que a

sensibilidade descrita por Marin et al (2023)³⁰ condiz com a revisão sistemática conduzida por Cárceres et al (2018)³² – esse estudo, no entanto, não relata a especificidade do teste.

o **Melhora clínica**

Para o estado de saúde ‘Tratamento’, pacientes com diagnóstico verdadeiro positivo e falso positivo para histoplasmoze fariam o tratamento de indução com anfotericina B lipossomal por 14 dias e de manutenção com 400mg itraconazol por dia até finalizar um ano. Ao final o tratamento de indução (ciclo 1), pacientes verdadeiros positivos do estado ‘Tratamento’ foram associados a uma melhora clínica de 74% de acordo com o descrito por Pasqualotto et al (2023)⁵⁶ para resposta clínica de pacientes que utilizaram anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia por duas semanas. No modelo, a melhora clínica esteve relacionada a um aumento na qualidade de vida e com a redução de mortalidade. No entanto, considerou-se que o paciente continuaria o tratamento por um ano com itraconazol para obter a cura da condição, e por isso, para esses pacientes, foi associado o custo do tratamento. Da mesma forma, tendo o pressuposto de total adesão ao tratamento por parte de todos os pacientes, assumiu-se que aqueles que não morreram ao final do tratamento de manutenção com itraconazol apresentaram melhora clínica, transicionando do estado ‘Tratamento’ para o estado ‘Sem a doença’ ao final do último ciclo. Assumiu-se que pacientes falsos positivos do estado ‘Tratamento’ entrariam no modelo de Markov com maior qualidade de vida e menor mortalidade (uma vez que não possuem a doença) e, assim, não foram associados à melhora clínica do quadro, continuando o tratamento por um ano.

o **Mortalidade**

Em função de diferenças intrínsecas, cada estado foi associado a uma probabilidade de morrer diferente.

De acordo com a prática clínica e com o resultado de estudos prévios¹³, pacientes diagnosticados mais tardiamente teriam um pior prognóstico da histoplasmoze, apresentando maior mortalidade. Ao avaliar as tecnologias comparadas, percebe-se que o diagnóstico por cultura micológica depende de um tempo entre duas a seis semanas^{54, 55}, podendo chegar da 12 semanas^{2, 16}, enquanto o resultado do teste imunoenzimático pode ser emitido, em média, entre um e três dias após a coleta do material, segundo opinião de especialista. Nesse sentido, para simular possíveis diferenças entre os grupos, pacientes diagnosticados positivamente para histoplasmoze pelo teste de antígeno foram associados a uma probabilidade de morrer de acordo com o braço 3, relatado pelo estudo de Pasqualotto et al (2023)⁵⁶ – esse estudo apresenta a sobrevivência cumulativa de pacientes que utilizaram anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia durante 14 dias, seguido de itraconazol 400mg/dia por um ano. Pacientes diagnosticados por cultura foram relacionados ao braço 2 do mesmo estudo, onde a terapia de indução com anfotericina B lipossomal era realizada em duas doses, sendo uma de 10mg/kg/dia no dia um, seguida de outra de 5 mg/kg/dia no dia três, além do tratamento de manutenção com 400mg de itraconazol por dia por um ano – braço que apresentou maior mortalidade cumulativa em um ano.

Pacientes com resultado falso negativo, ou seja, aqueles que possuem a doença, mas não recebem tratamento (Estado ‘Sem tratamento’), foram associados à uma probabilidade de morrer em um ano conforme descrito por Furcolow et al (1963)⁵⁷ para pacientes não tratados.

Por fim, pacientes sem a doença, independente do resultado do exame (verdadeiro negativo ou falso positivo) tiveram probabilidade de morrer conforme descrito pela tabela de mortalidade do IBGE⁵⁸ na idade de 40 anos – mediana de idade do diagnóstico de pacientes com histoplasmose^{8, 59-61}.

○ Qualidade de vida

Devido à falta de estudos que relatem a qualidade de vida em pacientes com histoplasmose, em cenário brasileiro ou internacional, optou-se pela aproximação da qualidade de vida com outra condição que apresenta similaridade em relação a manifestações clínicas, conforme recomendado por Santos et al (2022)⁶². Nesse sentido, foi utilizada a qualidade de vida para pacientes brasileiros com leishmaniose visceral, como relatado por Junior et al (2020)⁶³. O estudo relata que entre as queixas iniciais dos pacientes estavam febre (91,3%), emagrecimento (65,2%), palidez (34,8%), esplenomegalia (34,8%), hepatomegalia (34,8%) e dor (21,7) – o que condiz com as manifestações clínicas da histoplasmose^{8, 59-61}. A conversão para dados de utilidade foi realizada utilizando o algoritmo proposto por Ara et al (2008)⁶⁴. Essa utilidade, igual a 0,49 (IC95% 0,36 a 0,63), foi utilizada para o estado ‘Sem a doença’, uma vez que os pacientes apresentariam as mesmas manifestações clínicas. Por também não possuírem a doença, mas apresentarem os sintomas da mesma, assumiu-se o pressuposto de que pacientes falso positivos que entraram no estado ‘Tratamento’ teriam qualidade de vida semelhante aos pacientes do estado ‘Sem a doença’ apesar de incorretamente diagnosticados.

Para os demais estados foram aplicadas desutilidades devido à eventos adversos ou manifestações clínicas classificadas como grave com limitação acentuada ou com potencial risco de vida ou incapacitante para o paciente, como recomendado por Ara et al (2012)⁶⁵. Para pacientes verdadeiros positivos que entraram estado de saúde de ‘Tratamento’ foram aplicadas desutilidades na qualidade de vida basal do estado ‘Sem a doença’ associadas aos eventos adversos e ao tempo de tratamento com anfotericina B lipossomal⁶⁶⁻⁶⁸ e itraconazol^{23, 69, 70}. No estado de saúde ‘Sem Tratamento’ foram aplicadas desutilidades na qualidade de vida basal do estado ‘Sem a doença’ referentes a manifestações clínicas sérias e que se agravam de acordo com a piora do quadro do paciente que não recebe tratamento adequado^{13, 56, 60}. As desutilidades aplicadas em cada estado são apresentadas na **Tabela 13 do Apêndice 3**.

Todos os dados utilizados passaram por validação de especialista.

7.1.4 Estimativa de recursos e custos associados

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos dos testes de diagnóstico (cultura micológica e teste imunoenzimático) e o custo do tratamento para cada estado de saúde. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁷¹.

Para o estabelecimento do custo da tecnologia avaliada (teste imunoenzimático para detecção de galactomanana na identificação de histoplasmoze em amostras de urina - Clarus Histoplasma Galactomannan EIA), a equipe DGITS/SECTICS/MS, em parceria com o NATS, realizou uma busca do teste com os distribuidores nacionais do equipamento. O valor obtido foi de R\$ 7.380,00. Segundo o fabricante, o número de poços utilizados por análise pode variar de acordo com o método considerado para diagnóstico, sendo possível avaliar, em média, 76 pacientes por kit. Esse valor foi utilizado como estimativa média em relação à quantidade de amostras avaliadas por kit, enquanto demais cenários foram avaliados na análise de sensibilidade. O custo considerado para o comparador foi baseado no valor descrito na SIGTAP para os códigos de Cultura para identificação morfológica de fungos (SIGTAP 02.02.08.013-7), no valor de R\$ 4,19. Para o custeio de ambos os testes foram ainda consideradas a necessidade de Consulta médica atenção especializada (SIGTAP 03.01.01.007-2) e de Coleta de material para exame laboratorial (SIGTAP 02.01.02.004-1). Para esses procedimentos previstos na Tabela do SUS, foi aplicado um fator de correção de 2,8 com o intuito de refletir a realidade entre os entes federados.

Para o cálculo do custo dos estados de saúde 'Sem Tratamento' e 'Tratamento' foram consideradas a proporção e a utilização média anual de internação em quarto ou UTI, consultas médicas na atenção especializada e tratamento farmacológico, conforme apresentado na **Tabela 3**. Para o estado 'Sem tratamento' a proporção de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou em quarto foi extraída do estudo Sekiguchi et al (2024)⁶⁶ para não-sobreviventes, enquanto a utilização por ano foi considerada como a mediana do tempo até a morte para o total de pacientes descrito pelo mesmo estudo. Assumiu-se que, para esse estado todos os pacientes fariam, em média, três consultas médicas por ano ou antes de morrer. Para o estado 'Tratamento' foi considerado o tratamento por 14 dias com anfotericina B lipossomal (tratamento de indução) e por um ano com itraconazol (tratamento de manutenção), como recomendado por diretrizes nacionais e internacionais^{21, 72, 73}. Uma vez que o tratamento de indução com anfotericina B lipossomal é intra-hospitalar, com o paciente internado, foi considerado o custo do procedimento de Tratamento de micoses (SIGTAP 03.03.01.016-9) que prevê a terapia medicamento e o monitoramento de possíveis eventos adversos.

Além da análise principal, foi construído um cenário alternativo onde, além do custo do procedimento de Tratamento de micoses (SIGTAP 03.03.01.016-9) foi, ainda, custeado o tratamento com anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia durante 14 dias de acordo com o preço previsto no Banco de Preços em Saúde. Isso porque o preço do tratamento com essa anfotericina ultrapassa muito o valor reembolsado pelo procedimento descrito na SIGTAP. Esse cenário teve, portanto, como objetivo de ponderar a participação dos entes federados na totalidade de tratamento. É importante ressaltar que o custo com o tratamento com anfotericina B lipossomal foi o único parâmetro alterado no

cenário alternativo. A proporção de pacientes internados em UTI ou em quarto foi extraída do grupo de pacientes que fizeram utilização de anfotericina lipossomal conforme descrito por Sekiguchi et al (2024)⁶⁶ - estudo que incluiu pacientes com histoplasmose provada e tratados com pelo menos duas doses de anfotericina em sete centro brasileiros. O tempo médio de internação foi extraído para o total de pacientes do mesmo estudo e foi considerado que todos os pacientes fariam pelo menos duas consultas para acompanhamento.

Para o tratamento de manutenção, os dados de proporção de pacientes internados em quarto ou UTI foram extraídos do estudo Paixão et al (2023)⁶⁰ para pacientes com histoplasmose e HIV negativo que solicitaram admissão no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas e aqueles que solicitaram encaminhamento para UTI, respectivamente. A utilização por ano foi considerada conforme duração média de internação descrita por Benedict et al (2020)⁷⁴ para pacientes com histoplasmose. Assumiu-se que todos os pacientes fariam o tratamento com itraconazol, além de consultas médicas para acompanhamento. Todos os dados foram avaliados e validados com especialista.

O custo do estado de saúde ‘Sem a doença’ foi aproximado do custo de tratamento de pacientes com tuberculose, condição normalmente indicada durante processo de diagnóstico diferencial de pacientes com suspeita de histoplasmose devido à semelhança de sintomas. O custo de tratamento da tuberculose foi extraído do Relatório de Recomendação para Ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferongama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplantes de órgãos sólidos, publicado em 2022, no qual os parâmetros de custo calculados foram validados pela então Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de 86 Condições Crônicas (CGDR/DCCI/SVS/MS)⁷⁵.

Tabela 3. Custos associados por estado de saúde para o cenário base e alternativo

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Custo diário/por procedimento	Custo (médio)	Fonte
Estado: sem tratamento					
Internação (dias)	0,46	21	R\$ 90,04	R\$ 869,79	Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ .
UTI (dias)	0,54	21	R\$ 503,46	R\$ 5.709,24	Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ .
Consulta médica atenção especializada (03.01.01.007-2)	1	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	Pressuposto
Total médio anual				R\$ 6.609,02	
Total médio por ciclo de 14 dias				R\$ 253,50	
Estado: tratamento de indução (cenário base)					
Internação (dias)	0,83	14	R\$ 90,04	R\$ 1.046,26	Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ .
UTI (dias)	0,17	14	R\$ 503,46	R\$ 1.198,23	Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ .
Consulta médica atenção especializada (03.01.01.007-2)	1	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	Pressuposto
Tratamento de micoses (03.03.01.016-9)	1	14	R\$ 116,33	R\$ 1.628,62	SIGTAP. Procedimento 03.03.01.016-9 - Tratamento de micoses (para 4 dias). Custo médio por dia considerando 14

Procedimento	Proporção de pacientes	Utilização por ano (média)	Custo diário/por procedimento	Custo (médio)	Fonte
					dias de tratamento. Dias de utilização: PCDT HIV e coinfeções (2023) ⁷² ; Guia de Vigilância em Saúde (MS, 2024) ² .
Total médio por ciclo de 14 dias				R\$ 3.893,12	
Estado: tratamento de indução (cenário alternativo)					
Internação (dias)	0,83	14	R\$ 90,04 ^a	R\$ 1.046,26	Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ .
UTI (dias)	0,17	14	R\$ 503,46 ^a	R\$ 1.198,23	Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ .
Consulta médica atenção especializada (03.01.01.007-2)	1	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	Pressuposto
Tratamento de micoses (03.03.01.016-9)	1	14	R\$ 116,33	R\$ 1.628,62	SIGTAP. Procedimento 03.03.01.016-9 - Tratamento de micoses (para 4 dias). Custo médio por dia considerando 14 dias de tratamento. Dias de utilização: PCDT HIV e coinfeções (2023) ⁷² ; Guia de Vigilância em Saúde (MS, 2024) ² .
Anfotericina B lipossomal	1	14	R\$ 4.423,04	R\$ 61.922,53	BPS. Posologia: bula ⁶⁸ . Peso mediano: IBGE, 2010 ⁷⁶ .
Total médio por ciclo de 14 dias				R\$ 65.815,65	
Estado: tratamento de manutenção					
Internação (dias)	0,121	8,8	R\$ 90,04 ^a	R\$ 95,87	SIH-SUS. Paixão, 2023 ⁶⁰ ; Benedict, 2020 ⁷⁴ .
UTI (dias)	0,08	8,8	R\$ 503,46 ^a	R\$ 354,44	SIH-SUS. Paixão, 2023 ⁶⁰ ; Benedict, 2020 ⁷⁴ .
Consulta médica atenção especializada (03.01.01.007-2)	1	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	Benedict, 2020 ⁷⁴ .
Itraconazol	1	1462	R\$ 0,70	R\$ 1.026,76	BPS: itraconazol cápsula 100mg - média ponderada da cápsula ⁷⁰ . Data da busca: 07/02/2025. Posologia: 200mg, 3x ao dia por 3 dias + 200mg, 2x ao dia por 321 dias.
Total médio anual				R\$ 1.507,07	
Total médio por ciclo de 14 dias				R\$ 57,81	

Legenda: BPS - Banco de Preços em Saúde; PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Nota:** custo médio das internações descritas no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) para os anos 2019 a 2024

7.1.5 Taxas de desconto e correções do modelo

Por se tratar de um modelo com horizonte temporal de um ano, não foi aplicada qualquer taxa de desconto conforme recomendações do Ministério da Saúde⁷¹.

7.1.6 Pressupostos

Foram assumidos os seguintes pressupostos:

- Pacientes sintomáticos não entrariam em tratamento empírico uma vez que (1) a análise tem como objetivo comparar o desempenho de testes diagnósticos; (2) essa é uma prática avaliada de forma individualizada e pode ou não ser empregada.
- Tendo em vista a comparação direta entre o padrão-ouro (cultura-micológica) e o teste imunoenzimático, assumiu-se que os pacientes não fariam outros testes diagnósticos.
- Com exceção daqueles que morrem, todos os pacientes que iniciam o tratamento de indução, também passam para o tratamento de manutenção.
- Pacientes falso positivos que entraram no estado 'Tratamento' teriam qualidade de vida semelhante aos pacientes do estado 'Sem a doença' apesar de incorretamente diagnosticados.
- A probabilidade de o paciente morrer no tratamento de indução depende do método diagnóstico uma vez que a cultura micológica depende de um tempo maior para emissão do resultado (entre duas a seis semanas^{54, 55}, podendo chegar da 12 semanas^{2, 16}) resultando em piora no quadro clínico do paciente.
- Assumiu-se que todos os pacientes seriam 100% aderentes aos tratamentos de indução e manutenção. Nesse sentido, ao final da terapia, utilizou-se o pressuposto de que todos os pacientes apresentariam melhora clínica da histoplasmose.
- Pacientes sem a doença e corretamente diagnosticados (verdadeiros negativos) teriam probabilidade de morrer semelhante àqueles que alcançaram remissão da histoplasmose.

7.1.7 Análise de sensibilidade e outros cenários

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o objetivo de avaliar o impacto das incertezas dos parâmetros no resultado. Na análise de sensibilidade determinística um único parâmetro por vez foi variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. A análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida por meio de simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas em um total de 1000 simulações. A análise de sensibilidade foi realizada apenas para o cenário base, cujos parâmetros utilizados como estimativa pontual e nas análises de sensibilidade estão apresentados na **Tabela 14** no **Apêndice 3**. Os parâmetros do cenário alternativo (que considera o custo de tratamento da anfotericina B lipossomal) é apresentado na **Tabela 15** do **Apêndice 3**.

7.1.8 Resultados

Para o cenário base, considerando o horizonte temporal de um ano e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias comparadas, o diagnóstico da histoplasmose por meio do teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* por amostra de urina foi associado a uma razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ 20.426,67 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) quando comparado a cultura micológica. No cenário alternativo, ao considerar o custo do tratamento com anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia por 14 dias, a RCEI encontrada é de R\$ 369.875,12. Os resultados da análise de custo-utilidade são apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Resultados da análise de custo-utilidade

		Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	ICER
Cenário base						
Alternativa	Teste imunoenzimático	R\$ 1.759,30	0,49583	-	-	-
Referência	Cultura	R\$ 1.375,86	0,47706	0,01877	R\$ 383,45	R\$ 20.426,67
Cenário alternativo*						
Alternativa	Teste imunoenzimático	R\$ 17.730,36	0,49583	-	-	-
Referência	Cultura	R\$ 10.787,09	0,47706	0,01877	R\$ 6.943,27	R\$ 369.875,12

Notas: *considerando o custo com a anfotericina B lipossomal

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais impactaram o resultado a análise de custo-utilidade foram a especificidade do teste imunoenzimático, o custo no estado 'Sem tratamento' e a utilidade no estado 'Sem doença', respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 5** e na **Figura 7**.

Tabela 5. Resultados da análise de sensibilidade determinística

Parâmetros simulados	Limite Inferior	Limite Superior
Especificidade: teste imunoenzimático	R\$ 28.922,89	R\$ 14.106,33
Custo: sem tratamento (14 dias)	R\$ 25.949,47	R\$ 13.661,39
Utilidade: sem a doença	R\$ 27.892,31	R\$ 16.117,32
Utilidade: sem tratamento	R\$ 16.155,02	R\$ 27.758,68
Sensibilidade: cultura	R\$ 16.825,67	R\$ 26.403,91
Custo: indução (14 dias)	R\$ 17.247,77	R\$ 26.728,03
Custo: manutenção (14 dias)	R\$ 17.933,62	R\$ 27.280,75
Proporção de pacientes histoplasmose sintomática	R\$ 25.861,26	R\$ 16.819,07
Sensibilidade: teste imunoenzimático	R\$ 27.736,81	R\$ 18.850,47
Utilidade: manutenção	R\$ 25.140,37	R\$ 17.204,37
Quantidade de amostras avaliadas por kit	R\$ 23.126,78	R\$ 20.167,04
Especificidade: cultura	R\$ 18.947,97	R\$ 20.638,11
Melhora clínica com anfotericina B lipossomal	R\$ 20.887,69	R\$ 19.569,90
Utilidade: indução	R\$ 21.069,14	R\$ 19.822,85
Custo: teste imunoenzimático	R\$ 19.907,41	R\$ 20.945,92
Custo: cultura micológica	R\$ 20.638,32	R\$ 20.215,01

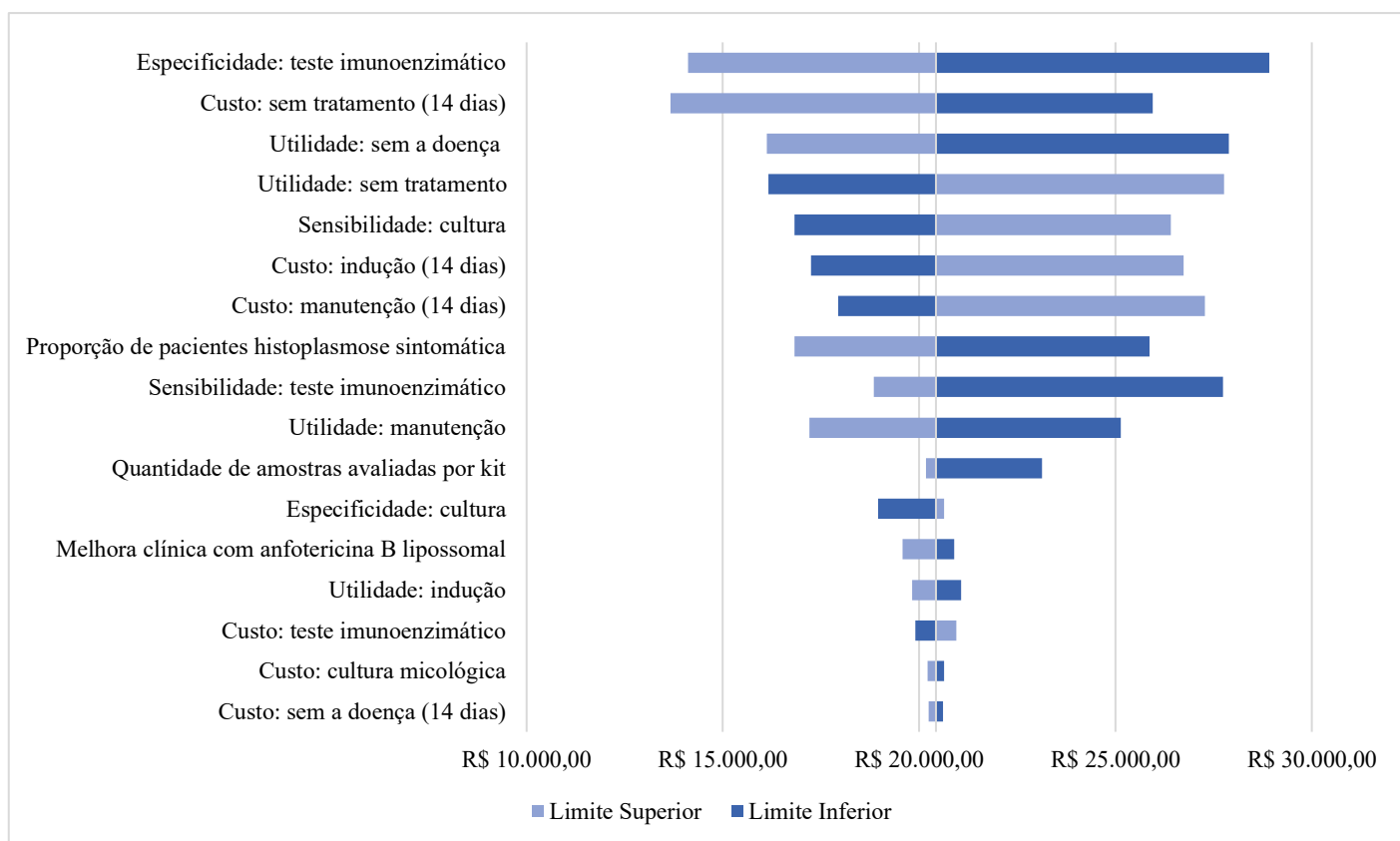


Figura 7. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações, apresentada na **Figura 8**. Todas as simulações se situaram no quadrante de maior efetividade incremental e maior custo incremental (100%), sendo que aproximadamente 94,2% das simulações demonstraram ser custo-efetivas considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/AVAQ.

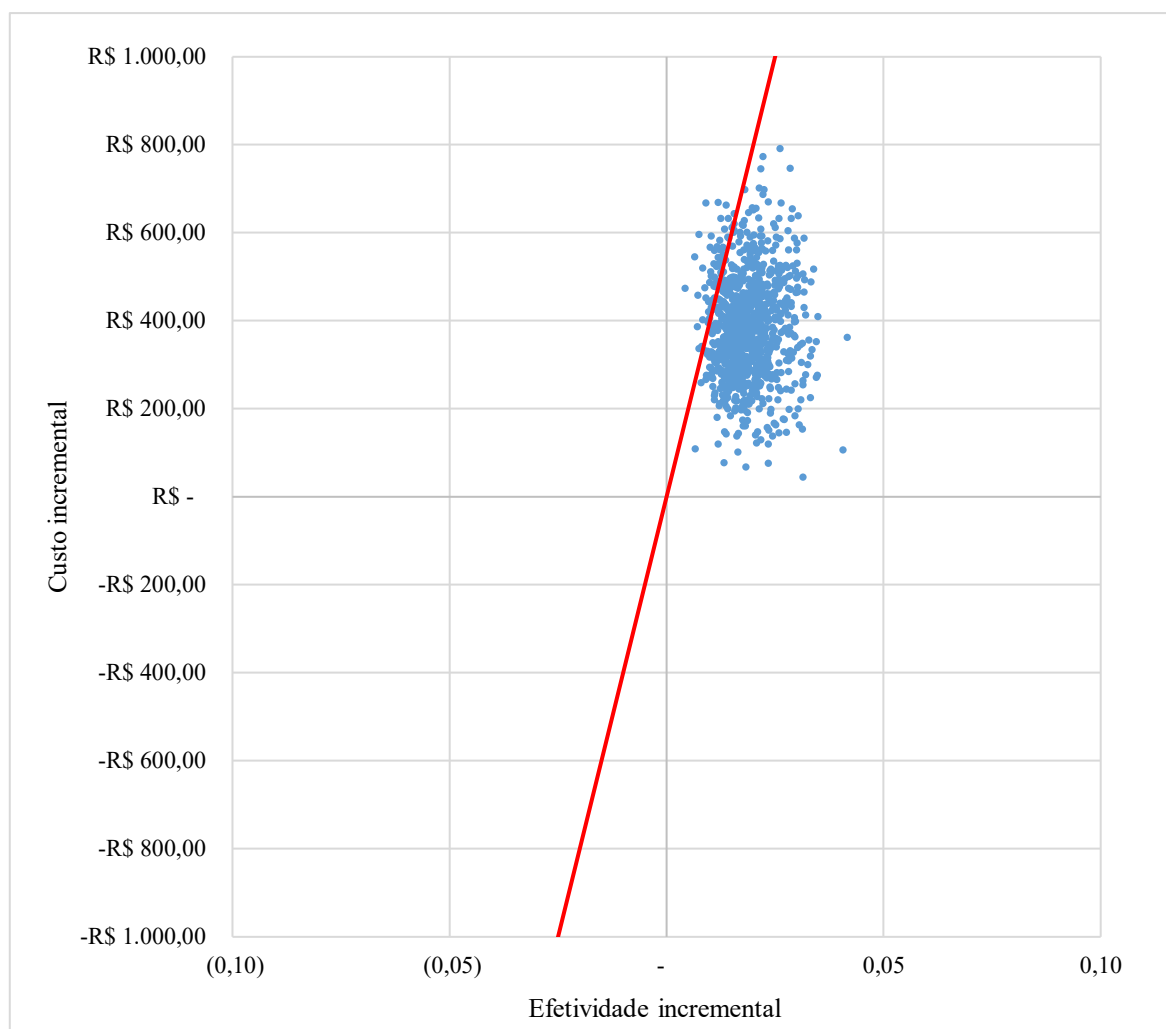


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações)

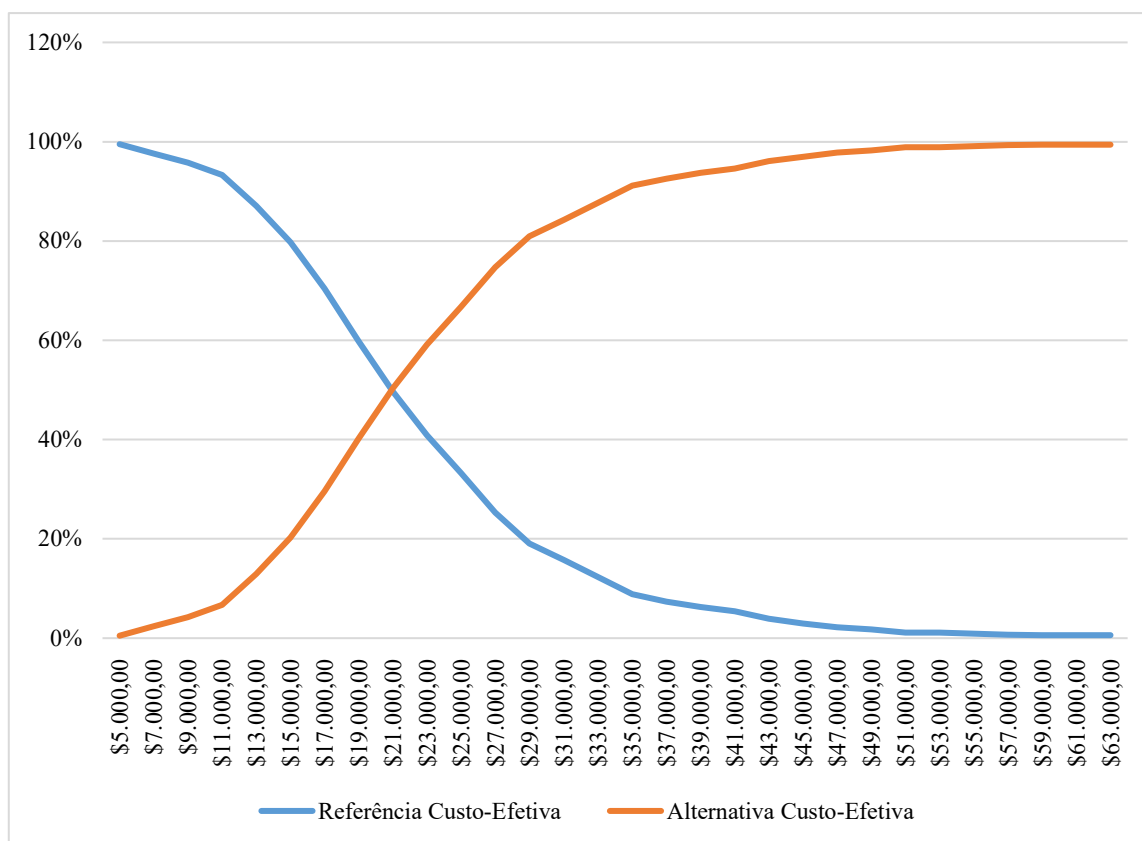


Figura 9. Curva de aceitabilidade do teste imunoenzimático por amostra de urina

7.1.9 Considerações

A razão de custo-utilidade incremental do teste imunoenzimático por amostra de urina quando comparado à cultura micológica foi de R\$ 20.426,67 por AVAQ no cenário base. Quando se custeia, o tratamento com anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia durante 14 dias além do procedimento de Tratamento de micoses (SIGTAP 03.03.01.016-9) – cenário alternativo, a RCEI obtida é de R\$ 369.875,12/AVAQ.

Com o intuito de comparar diretamente o padrão-ouro (cultura micológica) com o teste imunoenzimático, assumiu-se o pressuposto de que os pacientes não passariam por outro teste diagnóstico e, nesse sentido, pacientes falso negativos e falso positivos não teriam o diagnóstico correto sobre histoplasmose em um ano. No entanto, sendo o estado ‘Tratamento’ o mais custoso em relação aos demais, o modelo pode ser considerado como conservador uma vez que há mais pacientes falso positivos diagnosticados pelo teste imunoenzimático em relação à cultura tendo em vista a acurácia dos exames. Assim, mesmo com a fragilidade da perspectiva conservadora da avaliação, o teste imunoenzimático foi demonstrado como custo-efetivo ao se considerar um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/AVAQ no cenário base.

Apesar do resultado, deve-se considerar certa limitação das evidências científicas utilizadas no modelo. Dados de utilidade para pacientes brasileiros com histoplasmosse sintomática não estão disponíveis na literatura, evidenciando a necessidade de realização de estudos primários sobre a condição. Essa situação é demonstrada pela carência na publicação de análises de custo-efetividade sobre histoplasmosse que, quando são encontradas, podem ser baseadas, em grande parte, em pressupostos. Para contornar faltas e fragilidade de dados disponíveis em relação à qualidade de vida, optou-se por utilizar metodologias já descritas e validadas^{62,65} além da validação dos dados de utilidade por especialistas.

É importante ressaltar que o tratamento de indução com anfotericina B lipossomal para pacientes diagnosticados com histoplasmosse pode superar valores de R\$ 65.000,00 em 14 dias de terapia. Nesse sentido, RCEI que supera valores de R\$ 300.000,00/AVAQ no cenário alternativo pode estar relacionada ao maior custo incremental, devido ao alto custo do tratamento com a anfotericina, e à pequena efetividade incremental (0,018), o que eleva a RCEI. Além disso, apesar da efetividade incremental demonstrada, vale ressaltar que o diagnóstico rápido do paciente com o teste imunoenzimático quando comparado à cultura micológica pode estar associado à uma redução de mortalidade¹³.

Todas as simulações da análise de sensibilidade probabilística de 1.000 iterações indicaram o teste imunoenzimático por amostra de urina para diagnóstico da histoplasmosse como uma alternativa de maior custo incremental e de maior efetividade incremental e quase a totalidade (94,2%) foram custo-efetivas considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/AVAQ.

7.2 Impacto orçamentário

Para a incorporação do uso do teste imunoenzimático por amostra de urina para pacientes com histoplasmosse, foi avaliado o impacto orçamentário da sua incorporação no SUS, com as características descritas no **Quadro 7**.

Quadro 7. Características da análise de impacto orçamentário para avaliação efetividade do teste imunoenzimático por amostra de urina para o diagnóstico da histoplasmosse em comparação com a cultura micológica

Objetivos	Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina para o diagnóstico de histoplasmosse em uma perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes de todas as faixas etárias com suspeita de histoplasmosse
Metodologia de cálculo da população	Demanda aferida e método epidemiológico
Intervenção	Teste imunoenzimático tipo sanduíche para detecção qualitativa de galactomanana na identificação de histoplasmosse em amostras de urina - Clarus Histoplasma Galactomannan EIA
Comparadores	Pesquisa de anticorpos para diagnóstico da histoplasmosse
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Impacto orçamentário
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e construção de cenários

Duas metodologias para a estimativa do impacto orçamentário com a incorporação do teste imunoenzimático foram utilizadas, uma baseada em dados epidemiológicos da histoplasmose publicados na literatura científica e outro por demanda aferida. Para as duas, foram utilizados como cenário referência (sem o teste imunoenzimático) e como cenário alternativo (com o teste imunoenzimático):

- **Cenário de referência:** foi considerado como cenário referência a utilização da pesquisa de anticorpos contra histoplasma (código 02.02.03.065-2) para o diagnóstico da histoplasmose. Embora a pesquisa de anticorpos contra histoplasmose não seja o teste referência para o diagnóstico da histoplasmose, atualmente, este é o único método específico para o diagnóstico da condição descrito na SIGTAP. Nesse sentido, por ser um teste de diagnóstico auxiliar, espera-se que a solicitação do procedimento de pesquisa de anticorpos diminua caso o imunoenzimático seja incorporado ao SUS. A cultura micológica foi considerada como constante no cenário de referência e no alternativo uma vez que, independente do teste auxiliar, por ser o padrão-ouro para o diagnóstico da histoplasmose^{2, 21}, esse exame continuará a ser solicitado.
- **Cenário alternativo:** Apesar de, até o momento, o exame de cultura micológica ser o único classificado como confirmatório para o diagnóstico de histoplasmose, o teste imunoenzimático tem se tornado referência ou mesmo o teste de escolha para subpopulações com suspeita de histoplasmose^{73, 77}. Devido à sua acurácia frente aos demais testes auxiliares para o diagnóstico da histoplasmose, a perspectiva é que o teste imunoenzimático por amostra de urina substitua demais exames específicos. Nesse sentido, considerando o âmbito do SUS, o cenário alternativo reflete a utilização do teste imunoenzimático por amostra de urina para confirmação do diagnóstico da histoplasmose. Assim como no cenário referência, a cultura micológica foi considerada como constante uma vez que, independente do teste auxiliar, por ser o padrão-ouro para o diagnóstico da histoplasmose, esse exame continuará a ser solicitado.

7.2.1 População elegível

- **Método epidemiológico**

A população-alvo para o cálculo do grupo de elegíveis foi a de pacientes com histoplasmose sintomática, uma vez que o quadro clínico do paciente deve ser indicativo para investigação diagnóstica e considerando que pacientes assintomáticos geralmente não exigem tratamento⁷³. No entanto, não foram encontrados dados epidemiológicos completos sobre prevalência da histoplasmose sintomática no Brasil ou em outros países. Por esse motivo, os dados foram baseados em pacientes com histoplasmose e HIV – pacientes imunocomprometidos, que apresentam formas sintomáticas

da doença e para os quais há dados disponíveis na literatura. Nesse sentido, segundo o Boletim Epidemiológico sobre HIV e Aids, publicado pelo Ministério da Saúde em 2024, o Brasil contabilizou 1.165.599 casos de aids desde 1980⁷⁸. Além disso, segundo o estudo Adenis et al (2018)⁷⁹ que avalia a histoplasmose em pacientes com HIV, a incidência anual da histoplasmose é de 0,79 a cada 100 pessoas vivendo com HIV/Aids.

o **Demanda aferida**

Considerando que há incorporado ao SUS um procedimento específico para diagnóstico da histoplasmose (SIGTAP 02.02.03.065-2 – Pesquisa de anticorpos contra Histoplasma), foram verificadas as quantidades aprovadas do procedimento como parâmetro indicativo da população com suspeita de histoplasmose e que passa por avaliação diagnóstica. A **Tabela 6** apresenta esses valores para os últimos seis anos, extraídos pelo Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), disponibilizado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS), via TabNet. Ressalta-se que os valores para 2024 referem-se apenas ao 1º semestre. O ano de 2023 apresenta uma quantidade muito superior à esperada em relação ao número de procedimentos aprovados entre 2019 e 2022, com projeção semelhante para o ano de 2024. Ressalta-se que, em consulta com especialistas, o crescimento acelerado no número de procedimentos não teve explicação associada a doença. Nesse sentido, devido a diferenças significativas em relação ao número de exames solicitados, foram construídos dois cenários: (1) um cenário otimista, com projeção com base na quantidade de procedimentos aprovados em 2023 e (2) um cenário conservador, com a projeção baseada na quantidade de procedimentos aprovados em 2022. A projeção foi baseada no aumento populacional do Brasil com base nas estimativas do IBGE. Estes valores, utilizados como o total da população elegível deste cenário, é apresentado na **Tabela 6**.

Tabela 6. Dados da quantidade aprovada de atendimentos realizados do procedimento “Pesquisa de anticorpos contra Histoplasma” (SIGTAP 02.02.03.065-2) para os últimos seis anos (até 1º semestre de 2024) e projeção de procedimentos para os próximos cinco anos

Procedimento	2019	2020	2021	2022	2023	2024**
Pesquisa de anticorpos contra Histoplasma” (SIGTAP 02.02.03.065-2)*	7.261	5.293	5.781	6.810	120.960	56.705
Projeção	2025	2026	2027	2028	2029	-
Conservador	6.892	6.916	6.940	6.962	6.982	
Otimista	121.938	122.381	122.797	123.188	123.556	

Elaboração própria.
*Fonte: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS)
**1º semestre de 2024

7.2.2 Difusão da tecnologia



Para o cálculo de impacto orçamentário, assumiu-se para ambos os cenários uma suposição de participação de mercado similar. Foram utilizadas as seguintes proporções, nesta ordem: 30% em 2025, 40% em 2026, 50% em 2027, 60% em 2028 e 70% em 2029.

7.2.3 Custos

Os custos diretos considerados no modelo foram os custos da pesquisa de anticorpos contra Histoplasma (SIGTAP 02.02.03.065-2) e do teste imunoenzimático.

O custo do cenário referência foi baseado no valor descrito na SIGTAP para o código de Pesquisa de anticorpos contra Histoplasma (SIGTAP 02.02.03.065-2), no valor de R\$ 7,78. Nesse caso, por ser um procedimento previsto na Tabela do SUS, foi aplicado um fator de correção de 2,8 com o intuito de refletir a realidade entre os entes federados.

Para estabelecer custo da tecnologia avaliada (teste imunoenzimático para detecção de galactomanana na identificação de histoplasmose em amostras de urina - Clarus Histoplasma Galactomannan EIA) para o cenário alternativo, a equipe DGITS/SECTICS/MS, em parceria com o NATS, realizou uma busca do teste com os distribuidores nacionais do equipamento. O valor obtido foi de R\$ 7.380,00. Segundo o fabricante, o número de poços utilizados por análise pode variar de acordo com o método considerado para diagnóstico, sendo possível avaliar, em média, 76 pacientes por kit. Esse valor foi utilizado como estimativa média de quantidade de amostras avaliadas por kit, enquanto demais cenários foram avaliados na análise de sensibilidade e na construção de cenários.

7.2.4 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas. No **Apêndice 4** estão descritos os parâmetros utilizados para a construção do modelo para o caso base e as variações realizadas na análise de sensibilidade.

7.2.5 Resultados

Os resultados foram separados a partir dos dois cenários: por demanda aferida (a partir dos dados do DATASUS) e por dados epidemiológicos.

○ Cenário por demanda aferida

Na perspectiva conservadora, foram estimados 6.892 pacientes com suspeita de histoplasmose. Essa

quantidade de pacientes cresceu progressivamente até alcançar o valor de 6.982 pacientes em 2029. A quantidade por ano de pacientes que devem utilizar a tecnologia no cenário atual e no cenário proposto é apresentada na **Tabela 7**. Com essa população, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 155.725,75 no primeiro ano e de R\$ 368.142,86 no quinto ano, correspondendo a um impacto orçamentário igual a R\$ 1.308.226,68 em cinco anos, como apresentado na **Tabela 7**.

Tabela 7. Impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina – perspectiva conservadora

	2025	2026	2027	2028	2029	
População elegível: cenário atual						
Pesquisa de anticorpo	6.892	6.916	6.940	6.962	6.982	
Teste imunoenzimático	0	0	0	0	0	
População elegível: cenário proposto						
Pesquisa de anticorpo	4.824	4.150	3.470	2.785	2.095	
Teste imunoenzimático	2.067	2.767	3.470	4.177	4.888	
Impacto orçamentário						
Cenário atual	R\$ 150.127,14	R\$ 150.668,31	R\$ 151.176,30	R\$ 151.653,73	R\$ 152.103,21	Impacto em 5 anos R\$ 1.308.226,68
Cenário proposto	R\$ 305.852,90	R\$ 359.051,12	R\$ 412.533,01	R\$ 466.272,27	R\$ 520.246,07	
Impacto orçamentário	R\$ 155.725,75	R\$ 208.382,81	R\$ 261.356,72	R\$ 314.618,54	R\$ 368.142,86	

Em contrapartida, a perspectiva otimista indicou que 121.938 pacientes com suspeita de histoplasmose. Essa quantidade de pacientes cresceu progressivamente até alcançar o valor de 123.556 pacientes em 2029. A quantidade por ano de pacientes que devem utilizar a tecnologia no cenário atual e no cenário proposto é apresentada na **Tabela 8**. Com essa população, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 2.755.361,13 no primeiro ano e de R\$ R\$ 6.514.463,21 no quinto ano, correspondendo a um impacto orçamentário igual a R\$ 23.148.795,90 em cinco anos, como apresentado na **Tabela 8**.

Tabela 8. Impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina – perspectiva otimista

	2025	2026	2027	2028	2029	
População elegível: cenário atual						
Pesquisa de anticorpo	121.938	122.381	122.797	123.188	123.556	
Teste imunoenzimático	0	0	0	0	0	
População elegível: cenário proposto						
Pesquisa de anticorpo	85.357	73.429	61.398	49.275	37.067	
Teste imunoenzimático	36.581	48.952	61.398	73.913	86.489	
Impacto orçamentário						
Cenário atual	R\$ 2.656.301,12	R\$ 2.665.951,38	R\$ 2.675.009,81	R\$ 2.683.523,49	R\$ 2.691.538,71	Impacto em 5 anos
Cenário proposto	R\$ 5.411.662,25	R\$ 6.353.113,05	R\$ 7.299.622,31	R\$ 8.250.720,87	R\$ 9.206.001,92	

Impacto orçamentário	R\$ 2.755.361,13	R\$ 3.687.161,68	R\$ 4.624.612,50	R\$ 5.567.197,37	R\$ 6.514.463,21	R\$ 23.148.795,90
-----------------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	--------------------------

Na análise de sensibilidade determinística para a perspectiva conservadora, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a quantidade de pacientes por kit e o custo do teste imunoenzimático, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 9** e na **Figura 10**.

Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva conservadora

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Quantidade de pacientes por kit	R\$ 2.185.250,76	R\$ 1.223.897,44
Custo do teste imunoenzimático	R\$ 1.139.568,20	R\$ 1.476.885,15
Participação: ano 5	R\$ 1.255.634,84	R\$ 1.360.818,51
Participação: ano 4	R\$ 1.255.790,25	R\$ 1.360.663,10
Participação: ano 3	R\$ 1.255.955,33	R\$ 1.360.498,02
Participação: ano 2	R\$ 1.256.130,97	R\$ 1.360.322,38
Participação: ano 1	R\$ 1.256.318,09	R\$ 1.360.135,26
Custo do teste sorológico: anticorpo	R\$ 1.346.062,49	R\$ 1.270.390,87

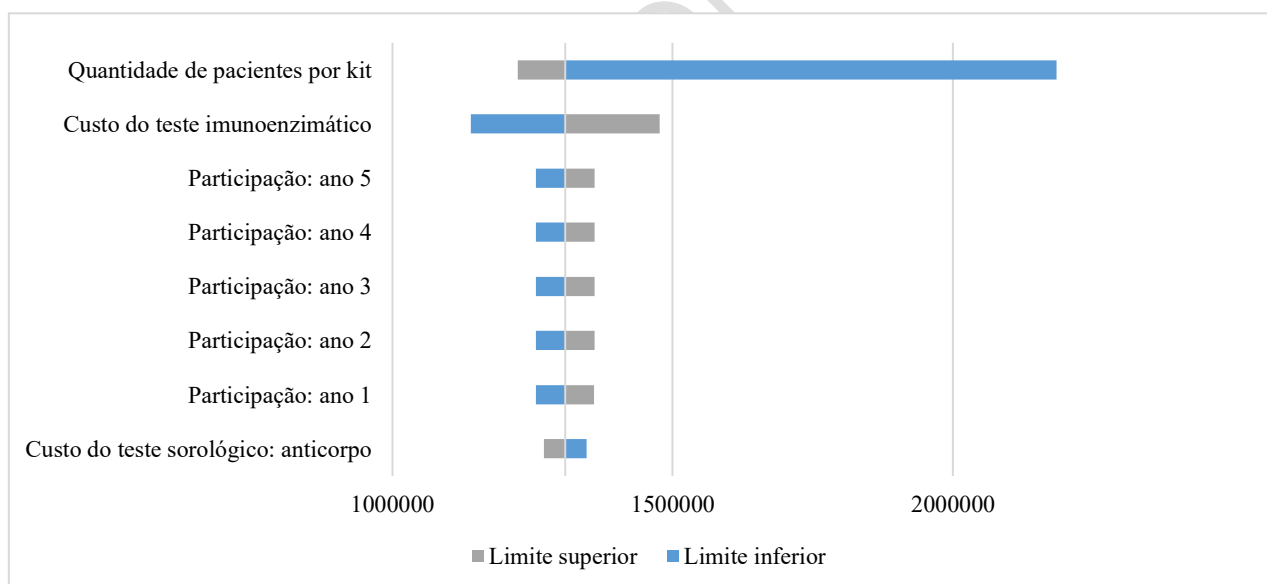


Figura 10. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva conservadora

Na análise de sensibilidade determinística para a perspectiva otimista, da mesma forma que para o cenário conservadora, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a quantidade de pacientes por kit e o custo do teste imunoenzimático, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 10** e na **Figura 11**.

Tabela 10. Resultados da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva otimista

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Quantidade de pacientes por kit	R\$ 21.656.607,75	R\$ 38.667.552,59
Custo do teste imunoenzimático	R\$ 20.164.419,61	R\$ 26.133.172,18
Participação: ano 5	R\$ 22.218.158,29	R\$ 24.079.433,50
Participação: ano 4	R\$ 22.220.929,67	R\$ 24.076.662,12
Participação: ano 3	R\$ 22.223.873,40	R\$ 24.073.718,40
Participação: ano 2	R\$ 22.227.005,48	R\$ 24.070.586,32
Participação: ano 1	R\$ 22.230.342,19	R\$ 24.067.249,60
Custo do teste sorológico: anticorpo	R\$ 23.818.292,59	R\$ 22.479.299,20

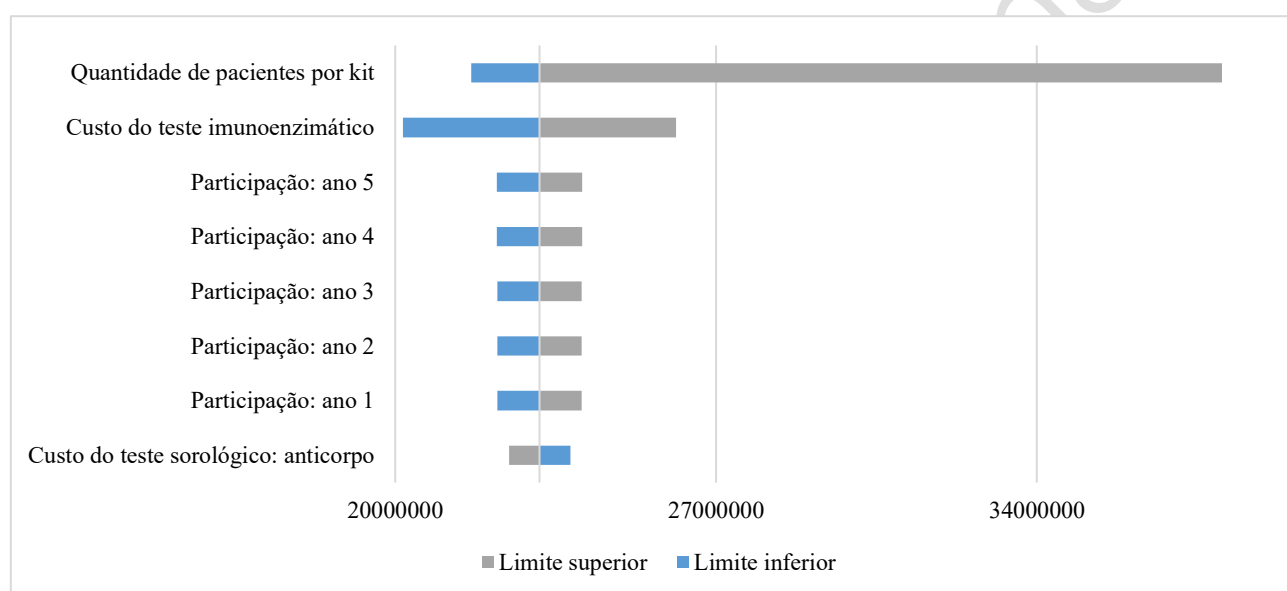


Figura 11. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística para a perspectiva otimista

○ Método epidemiológico

Pelo método epidemiológico, foi estimado 9.244 pacientes com suspeita de histoplasmose. Essa quantidade de pacientes cresceu progressivamente até alcançar o valor de 9.371 pacientes em 2029. A quantidade por ano de pacientes que devem utilizar a tecnologia no cenário atual e no cenário proposto é apresentada na **Tabela 11**. Com essa população, foi estimado um impacto orçamentário de R\$ 208.892,22 no primeiro ano e de R\$ 494.076,30 no quinto ano, correspondendo a um impacto orçamentário igual a R\$ 1.755.369,01 em cinco anos, como apresentado na **Tabela 11**.

Tabela 11. Impacto orçamentário da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina – método epidemiológico

	2025	2026	2027	2028	2029
--	------	------	------	------	------

População elegível: cenário atual					
Pesquisa de anticorpo	9.244	9.279	9.311	9.342	9.371
Teste imunoenzimático	0	0	0	0	0
População elegível: cenário proposto					
Pesquisa de anticorpo	6.471	5.567	4.656	3.737	2.811
Teste imunoenzimático	2.773	3.712	4.656	5.605	6.560
Impacto orçamentário					
Cenário atual	R\$ 201.382,18	R\$ 202.128,48	R\$ 202.834,07	R\$ 203.501,72	R\$ 204.134,32
Cenário proposto	R\$ 410.274,41	R\$ 481.683,62	R\$ 553.497,81	R\$ 625.683,32	R\$ 698.210,62
Impacto orçamentário	R\$ 208.892,22	R\$ 279.555,14	R\$ 350.663,74	R\$ 422.181,60	R\$ 494.076,30
					Impacto em 5 anos
					R\$ 1.755.369,01

Na análise de sensibilidade determinística para a perspectiva otimista, os parâmetros que mais afetaram o modelo foram a quantidade de pacientes por kit e o custo do teste imunoenzimático, respectivamente. Os resultados são apresentados na **Tabela 12** e na **Figura 12**.

Tabela 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística por método epidemiológico

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Quantidade de pacientes por kit	R\$ 2.928.157,21	R\$ 1.639.718,95
Custo do teste imunoenzimático	R\$ 1.526.698,06	R\$ 1.978.781,65
Quantidade de brasileiros com HIV	R\$ 1.577.465,87	R\$ 1.928.013,84
Participação: ano 5	R\$ 1.682.157,53	R\$ 1.823.322,18
Participação: ano 4	R\$ 1.682.376,25	R\$ 1.823.103,45
Participação: ano 2	R\$ 1.682.851,07	R\$ 1.822.628,64
Participação: ano 3	R\$ 1.682.921,63	R\$ 1.822.558,08
Participação: ano 1	R\$ 1.683.461,29	R\$ 1.822.018,42

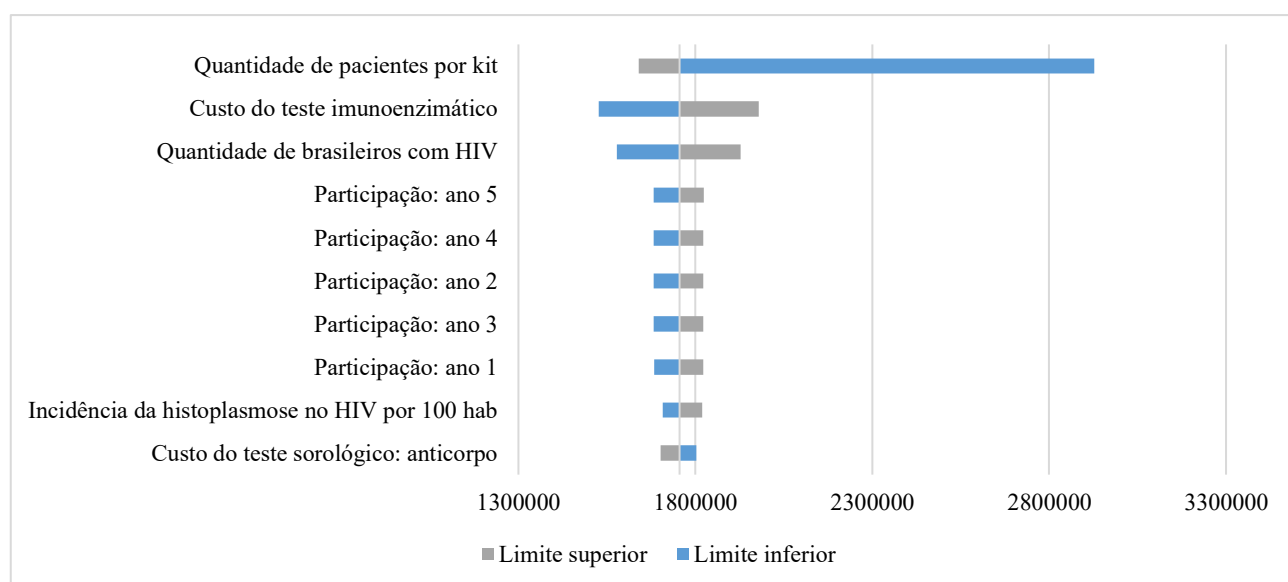


Figura 12. Representação gráfica da análise de sensibilidade determinística pelo método epidemiológico

7.2.6 Considerações

A depender da perspectiva, o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação do teste imunoenzimático por amostra de urina ficou entre R\$ 1.308.226,68 (perspectiva conservadora) e R\$ 23.148.795,90 (perspectiva otimista) no cenário de demanda aferida. O impacto orçamentário em cinco anos calculado para o método epidemiológico foi estimado em R\$ 1.755.369,01 em cinco anos. Nesse sentido, é importante ressaltar que a perspectiva conservadora de demanda aferida e o método epidemiológico convergem para um impacto orçamentário em cinco anos que varia entre 1,3 e 1,7 milhão de reais, com população elegível entre sete mil e nove mil pacientes, aproximadamente.

A diferença significativa em relação à quantidade de procedimentos de Pesquisa de anticorpos contra Histoplasma (SIGTAP 02.02.03.065-2) em 2023 quando comparado aos anos anteriores pode estar associada a diversos fatores. Uma das possíveis explicações seria a implementação de protocolos de investigação de micoses sistêmicas, o que inclui a sorologia para histoplasmose, como priorizado por Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), hospitais públicos e unidades de saúde⁸⁰, contribuindo para o aumento no número de solicitações.

Em todas as perspectivas e cenários, o parâmetro que mais afetou o modelo foi a quantidade de amostras de pacientes atendidas por kit. Para evitar desperdícios de micropoços por análise, além do agrupamento de amostras de pacientes, a possibilidade de dividir os micropoços da placa diminui possíveis perdas.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, o teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* em amostras de urina não está disponível no SUS. Para a sua utilização há um kit comercial aprovado pela Anvisa e os materiais que são necessários, mas não são fornecidos (descritos do item 5.1 deste relatório), sendo esses itens e/ou equipamentos comumente presentes nos laboratórios a partir do nível I de biossegurança.

Em ambiente laboratorial, se a equipe já realiza ensaios imunoenzimáticos para outros tipos de patógenos, não se pressupõe dificuldades ou necessidade de grandes capacitações para a realização deste teste imunoenzimático em avaliação. Apenas destaca-se a importância em seguir as instruções/protocolo do fabricante e o cuidado durante a coleta e a preparação de amostras.

9. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando como termos para a pesquisa as seguintes denominações: “Clarus Histoplasma Galactomannan EIA” e “Histoplasma EIA”. Pesquisou-se em nove agências de ATS internacionais, como AHRQ (Estados Unidos), INFARMED (Portugal), CDA-AMC (Canadá), CENETEC (México), IETS (Colômbia), NICE (Reino Unido), PBS (Austrália), SBU (Suécia) e SMC (Escócia), entretanto, até o momento, não há informações públicas indicando que essas agências tenham emitido recomendações específicas sobre o uso do teste Clarus Histoplasma Galactomannan EIA.

○ **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – Estados Unidos**

A AHRQ salienta que a detecção de antígeno de *Histoplasma* é amplamente reconhecida como uma ferramenta valiosa no diagnóstico de histoplasmose, especialmente em pacientes imunocomprometidos⁸¹.

○ **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – Estados Unidos**

O CDC é a única instituição governamental que recomenda a solicitação dos testes de antígeno urinário por imunoenensaio enzimático (EIA) para Histoplasmose⁸².

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados *Clinical Trials* (REF), *Cortellis* (REF) e *International Clinical Trials Registry Platform of World Health Organization* – ICTRP, com o objetivo de

identificar tecnologias utilizadas para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* para o diagnóstico de histoplasmose.

A busca foi realizada entre os dias 16 e 18/06/2025, utilizando estratégias adaptadas de acordo com as particularidades de cada base, conforme apresentadas a seguir:

1) ICTRP

1.1) Estratégia de busca: "Histoplasmosis" OR "Histoplasma Infection" OR "Histoplasma Infections" OR "Infection, Histoplasma" OR "Histoplasma capsulatum Infection" OR "Histoplasma capsulatum Infections" OR "Infection, Histoplasma capsulatum" OR "Disseminated Histoplasmosis" OR "Histoplasmosis, Disseminated" OR "Pulmonary Histoplasmosis" OR "Histoplasmosis, Pulmonary" OR "Histoplasma duboisii Infection" OR "Histoplasma duboisii Infections" OR "Infection, Histoplasma duboisii" OR "African Histoplasmosis" OR "Histoplasmosis, African"

1.2) Filtros utilizados:

Study Phase: "Phase 2", "Phase 3", "Phase 4"

2) Clinical Trials

2.1) Estratégia de busca: "Histoplasmosis" OR "Histoplasma Infection" OR "Histoplasma Infections" OR "Infection, Histoplasma" OR "Histoplasma capsulatum Infection" OR "Histoplasma capsulatum Infections" OR "Infection, Histoplasma capsulatum" OR "Disseminated Histoplasmosis" OR "Histoplasmosis, Disseminated" OR "Pulmonary Histoplasmosis" OR "Histoplasmosis, Pulmonary" OR "Histoplasma duboisii Infection" OR "Histoplasma duboisii Infections" OR "Infection, Histoplasma duboisii" OR "African Histoplasmosis" OR "Histoplasmosis, African"

2.2) Filtros utilizados:

Status: "Not yet recruiting", "Recruiting", "Enrolling by invitation", "Active, not recruiting" e "Completed".

Study Type: "Interventional" e "Observational"

Study Phase: "Phase 2", "Phase 3", "Phase 4" e "Not applicable"

3) Cortellis

3.1) Estratégia de busca: *"Histoplasma infection"*

3.2) Filtros utilizados:

Phase: “Phase Not Applicable”, “Phase not specified”, “Phase 4 Clinical”, “Phase 3b Clinical”, “Phase 3a Clinical”, “Phase 3 Clinical”, “Phase 2/Phase 3 Clinical”, “Phase 2b Clinical”, “Phase 2a Clinical”, “Phase 2 Clinical”

Category: “Digital health”, “Medical device”, “Medical procedure”, “Diagnostic”

Após a triagem dos estudos elegíveis para a análise, não foram identificadas tecnologias para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* para o diagnóstico de histoplasmose no horizonte tecnológico que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as evidências acerca da acurácia diagnóstica do teste imunoenzimático para detecção qualitativa de galactomanana em amostras de urina seja baseada em estudos que apresentam limitações em relação ao rigor metodológico, os resultados sugerem que o teste imunoenzimático possui boa sensibilidade (94% (IC 95% de 82% a 98%)) e especificidade (93% (IC 95% de 89% a 96%)). Na análise bayesiana realizada, mesmo em um cenário de heterogeneidade, existe uma chance elevada de que o novo teste diagnóstico apresente sensibilidade e especificidade satisfatórias em diferentes populações e contextos do SUS, os resultados indicaram que a probabilidade posterior de a sensibilidade verdadeira exceder o valor de 0,80 foi 76,6% e probabilidade de 85,4% de a especificidade verdadeira exceder o limiar de 0,80.

Atualmente existe apenas um teste imunoenzimático aprovado e sendo comercializado no Brasil (Clarus *Histoplasma Galactomannan* EIA). Esse teste possui dois métodos para realização e, assim como mencionado pelo próprio manual do teste, o método de curva padrão fornece maior sensibilidade quando comparado ao método de corte baseado no calibrador. Em contrapartida, é necessária a utilização de uma maior quantidade de micro-poços para a realização do método de curva padrão, quando comparado ao método de corte baseado no calibrador. Além disso, destaca-se que o teste em avaliação quando utilizado com outros procedimentos diagnósticos (como cultura, por exemplo) pode ser utilizado no auxílio do diagnóstico da histoplasmose, sendo que uma das suas principais vantagens está no menor tempo para o resultado diagnóstico quando comparado com a cultura, o que contribuiria na otimização do tratamento.

Na análise de custo-efetividade, todas as simulações indicaram a tecnologia avaliada como de maior efetividade incremental e maior custo incremental, sendo que 94,2% das simulações se mostraram custo-efetivas considerando um limiar de R\$40.000/AVAQ. Pelo método de demanda aferida, a quantidade de pacientes que farão uso do teste variou entre 17.368 (perspectiva conservadora) e 307.334 (perspectiva otimista) em cinco anos, resultando em um impacto orçamentário que variou entre R\$ 1.308.226,68 e R\$ 23.148.795,90 sob as perspectivas conservadora e otimista,

respectivamente. Pelo método epidemiológico estima-se que 23.305 pacientes devem utilizar a tecnologia em cinco anos, com impacto orçamentário de R\$ 1.755.369,01.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 60/2025, de 25 a 30 de junho de 2025. Duas pessoas se inscreveram, porém, uma não atendia às especificidades da chamada e a outra informou indisponibilidade de participar da ação. Não houve tempo hábil para realizar uma busca ativa e, portanto, não houve participação de um representante neste tema.

13. DISCUSSÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a 142ª Reunião Ordinária da CONITEC, a proposta de incorporação do teste imunoenzimático Clarus® para diagnóstico de histoplasmosose foi objeto de ampla análise técnica e econômica, seguida de uma discussão crítica entre os membros do Comitê. A avaliação preliminar apontou benefícios clínicos relevantes, como a rapidez no diagnóstico (cerca de 3 horas) e a alta acurácia (sensibilidade de 94% e especificidade de 93%). No entanto, os debates revelaram preocupações significativas quanto à viabilidade operacional e ao impacto orçamentário da tecnologia no SUS.

O Comitê questionou a proposta de agrupamento de amostras como estratégia para otimizar o uso dos kits, apontando que essa prática compromete a principal vantagem do teste — a agilidade no diagnóstico. Embora o fabricante recomende o agrupamento para evitar desperdícios, o Comitê argumentou que isso pode gerar atrasos, especialmente em contextos em que a coleta de múltiplas amostras simultâneas não é viável. Assim, o uso eficiente do kit (com capacidade para até 76 testes) dependeria de uma logística que pode não ser compatível com a realidade de muitos serviços de saúde. Além disso, a representante do NATS destacou que o teste está incluído na lista de testes de diagnóstico in vitro prioritários da Organização Mundial de Saúde e que sua aplicação em urina apresenta vantagens em termos de acurácia e facilidade de coleta em comparação ao sangue. No entanto, também foi reconhecido que, apesar da infraestrutura mínima exigida, a centralização das análises pode não ser economicamente viável em todos os contextos.

Diante dessas considerações —incertezas operacionais, necessidade de centralização, risco de desperdício e impacto orçamentário variável —, os membros da Conitec deliberaram, por unanimidade, pela abertura de consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do teste. Espera-se que, durante a consulta, sejam apresentadas informações adicionais que possam subsidiar uma avaliação mais robusta da proposta.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Comitê de Produtos e Procedimentos, na 142ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de julho de 2025, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada para Consulta Pública com recomendação



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

preliminar desfavorável à incorporação do teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Histoplasma capsulatum* para o diagnóstico de histoplasmose. Para essa recomendação, o Comitê considerou o cenário de incerteza em relação ao aproveitamento do teste e questões de implementação. O Comitê reconheceu a boa acurácia do teste imunoenzimático e a facilidade para sua disseminação, uma vez que ele exige uma capacidade mínima de infraestrutura laboratorial, porém destacou que existem dúvidas quanto à melhor forma de utilizá-lo para avaliar a maior quantidade de pacientes por kit. Por fim, foi sugerido a apreciação pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA).

Relatório preliminar

15. REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Histoplasmose [Internet]. Saúde de A a Z. Acesso em: 15 de janeiro de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/histoplasmose>.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. Guia de vigilância em saúde: volume 2 [recurso eletrônico] – Brasília; 2024. 6 ed. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude-volume-2-6a-edicao/view>.
3. Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(2):192-8.
4. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;422:157-91.
5. Maiga AW, Deppen S, Scaffidi BK, Baddley J, Aldrich MC, Dittus RS, et al. Mapping Histoplasma capsulatum Exposure, United States. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(10):1835-9.
6. Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimaraes AJ, Almeida-Paes R, Zancoppe-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019;86:147-56.
7. Casadevall A, Pirofski LA. What Is a Host? Attributes of Individual Susceptibility. *Infect Immun*. 2018;86(2).
8. Damasceno-Escoura AH, Mora DJ, Cardeal AC, Berto-Nascimento JC, Etchebehere RM, de Meneses ACO, et al. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: Epidemiological, Clinical and Necropsy Data from a Brazilian Teaching Hospital. *Mycopathologia*. 2020;185(2):339-46.
9. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(6):361-74.
10. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related Histoplasma capsulatum var. capsulatum infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS*. 2008;22(9):1047-53.
11. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Vantilcke V, Boukhari R, Blachet D, et al. HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3100.
12. Ramos IC, Soares YC, Damasceno LS, Liborio MP, Farias L, Heukelbach J, et al. Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(4):479-84.
13. Falci DR, Monteiro AA, Braz Caurio CF, Magalhaes TCO, Xavier MO, Basso RP, et al. Histoplasmosis, An Underdiagnosed Disease Affecting People Living With HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4):ofz073.
14. Hoffmann ER, Daboit TC, Paskulin DD, Monteiro AA, Falci DR, Linhares T, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS: a prospective and multicentre study to evaluate the performance of different diagnostic tests. *Mycoses*. 2017;60(1):20-4.
15. Samayoa B, Roy M, Cleveland AA, Medina N, Lau-Bonilla D, Scheel CM, et al. High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(1):42-8.
16. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):115-32.
17. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]. Brasília; 2019. 3ª ed; 740 p. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf.
18. Clarus Histoplasma Galactomannan EIA (nº Ref.: HGM201). IMMY. Teste para a detecção qualitativa de galactomanana de Histoplasma em urina. Disponível em: <https://www.immy.com/downloadDoc?id=13953&name=HGM201%20IVD%20IFU%20-%20Portuguese.pdf>.
19. Theel ES, Harring JA, Dababneh AS, Rollins LO, Bestrom JE, Jespersen DJ. Reevaluation of commercial reagents for detection of Histoplasma capsulatum antigen in urine. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1198-203.
20. Hayrapetyan H, Tran T, Tellez-Corrales E, Madiraju C. Enzyme-linked immunosorbent assay: types and applications. *ELISA: methods and protocols*. 2023:1-17.

21. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):807-25.
22. Hage CA, Wheat LJ, Loyd J, Allen SD, Blue D, Knox KS. Pulmonary histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(2):151-65.
23. Dismukes WE, Bradsher RW, Jr., Cloud GC, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*. 1992;93(5):489-97.
24. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(6):844-52.
25. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med*. 1995;98(4):336-42.
26. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022. Brasília, DF; 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf.
27. Clarus Histoplasma GM EIA [Internet]. IMMY. Acessado em: 26 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://www.immy.com/hgm>.
28. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. 2025. Acesso em: 26 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/listResult.cfm>.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Clarus Histoplasma Galactomannan EIA. Fabricante: IMMY INC - Estados Unidos. Acessado em: 26 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351625780201964/?nomeProduto=Clarus%20Histoplasma%20Galactomannan%20EIA>.
30. Marin E, Messina FA, Romero M, Arechavala A, Negroni R, Depardo R, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay technique on detecting urinary *Histoplasma capsulatum* antigen in the diagnosis of disseminated histoplasmosis in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2023;83(6):863-74.
31. Zhang C, Lei GS, Lee CH, Hage CA. Evaluation of two new enzyme immunoassay reagents for diagnosis of histoplasmosis in a cohort of clinically characterized patients. *Med Mycol*. 2015;53(8):868-73.
32. Caceres DH, Samayoa BE, Medina NG, Tobon AM, Guzman BJ, Mercado D, et al. Multicenter Validation of Commercial Antigenuria Reagents To Diagnose Progressive Disseminated Histoplasmosis in People Living with HIV/AIDS in Two Latin American Countries. *J Clin Microbiol*. 2018;56(6).
33. Martinez-Gamboa A, Niembro-Ortega MD, Torres-Gonzalez P, Santiago-Cruz J, Velazquez-Zavala NG, Rangel-Cordero A, et al. Diagnostic accuracy of antigen detection in urine and molecular assays testing in different clinical samples for the diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in patients living with HIV/AIDS: A prospective multicenter study in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009215.
34. Theel ES, Jespersen DJ, Harring J, Mandrekar J, Binnicker MJ. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of *Histoplasma capsulatum* antigen from urine specimens. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3555-9.
35. Bezerra EAG, Soares RBA, Xavier MAS, Bezerra Junior MA, Pereira WVS, Godoy CSM, et al. Molecular identification of *Histoplasma capsulatum* in patients with disseminated histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome. *An Acad Bras Cienc*. 2024;96(suppl 1):e20231287.
36. Domecq BMF, Claudia e Andreani, Mariana Guelfand, Liliana Sisto, Alicia e Rolón, María J. Detección del antígeno de *Histoplasma Capsulatum* en orina como predictor de gravedad en personas con infección avanzada por HIV. *Medicina (Buenos Aires)*. 2025;85:86-95.
37. Labocetta CR, Toscanini MA, Garrido AV, Posse GB, Capece P, Valdez RM, et al. Evaluation of the *Histoplasma capsulatum* 100-kilodalton antigen dot blot for the rapid diagnosis of progressive histoplasmosis in HIV/AIDS patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2023;107(4):116060.
38. Vidal JE, Werlang PC, Muniz BM, Rego CM, Barbalho RE, Baptista AM, et al. Combining urine antigen and blood polymerase chain reaction for the diagnosis of disseminated histoplasmosis in hospitalized patients with advanced HIV disease. *Med Mycol*. 2021;59(9):916-22.
39. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):982-90.

40. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med*. 2001;20(19):2865-84.
41. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-13.
42. Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JP. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2010;1(2):149-61.
43. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
44. Lin L, Xu C. Arcsine-based transformations for meta-analysis of proportions: Pros, cons, and alternatives. *Health Sci Rep*. 2020;3(3):e178.
45. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ*. 2001;323(7305):157-62.
46. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
47. Verde PE. Meta-analysis of diagnostic test data: a bivariate Bayesian modeling approach. *Stat Med*. 2010;29(30):3088-102.
48. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation: John Wiley & Sons; 2004.
49. Spiegelhalter D, Thomas A, Best N, Lunn D. OpenBUGS user manual, version 3.0. 2. MRC Biostatistics Unit, Cambridge. 2007.
50. Thompson J, Palmer T, Moreno S. Bayesian analysis in Stata with WinBUGS. *The Stata Journal*. 2006;6(4):530-49.
51. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde – Brasília, DF; 2014; 72 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf.
53. Akram SM, Koirala J. Histoplasmosse. [Atualizado em 8 de agosto de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448185/>.
54. Villareal K, Price A, Pasqualotto AC, Bahr NC. The Current and Future States of Diagnostic Tests for Histoplasmosis with a Focus on People with HIV and Disseminated Histoplasmosis. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(8).
55. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):13-30.
56. Pasqualotto AC, Lana DD, Godoy CSM, Leitao T, Bay MB, Damasceno LS, et al. Single High Dose of Liposomal Amphotericin B in Human Immunodeficiency Virus/AIDS-Related Disseminated Histoplasmosis: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;77(8):1126-32.
57. Furcolow ML. Comparison of Treated and Untreated Severe Histoplasmosis: A Communicable Disease Center Cooperative Mycoses Study. *JAMA*. 1963;183(10):823-9.
58. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
59. Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses*. 2008;51(2):136-40.
60. Paixao AG, Almeida MA, Correia RES, Kamiensky BB, Zancoppe-Oliveira RM, Lazera MDS, et al. Histoplasmosis at a Reference Center for Infectious Diseases in Southeast Brazil: Comparison between HIV-Positive and HIV-Negative Individuals. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(5).
61. Basso RP, Poester VR, Benelli JL, Stevens DA, Xavier MO. Disseminated Histoplasmosis in Persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010-2019. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(3):721-4.
62. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, et al. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. *Value Health Reg Issues*. 2022;31:67-73.
63. Silva Junior SVd, Silva AB, Lima CMBL, Bezerra VP, Freire MEM. Evaluation of the quality of life dimensions in individuals with visceral leishmaniasis: An exploratory study. *Online Brazilian Journal of Nursing*. 2020;19(2).

64. Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008;11(7):1131-43.
65. Ara R, Wailoo A. Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies. *Value Health*. 2012;15(6):971-4.
66. Sekiguchi WK, de Oliveira VF, Cavassin FB, Taborda M, Goncalves Kono Magri AS, da Cruz I, et al. A multicentre study of amphotericin B treatment for histoplasmosis: assessing mortality rates and adverse events. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(10):2598-606.
67. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013594.
68. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. AmBisome® - United Medical Ltda. Anfotericina B lipossomal 50mg/frasco (Bula Profissional). 2024 [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=AMBISOME>.
69. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16(2):100-7.
70. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Itraconazol cápsula dura 100 mg (Bula Profissional). 2024 [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ITRACONAZOL>.
71. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica – 2 edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2014; 132 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
72. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 57, de 18 de outubro de 2023. Torna pública a decisão de aprovar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 2 - Coinfecções e Infecções Oportunistas. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2023/prt0057_20_10_2023.html.
73. Pan American Health Organization. World Health Organization. Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/node/71472>.
74. Benedict K, Beer KD, Jackson BR. Histoplasmosis-related Healthcare Use, Diagnosis, and Treatment in a Commercially Insured Population, United States. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1003-10.
75. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recombinação nº 781 - Procedimento. Ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferongama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplantes de órgãos sólidos. Brasília – DF; novembro de 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_teste_igra_para_iltb_pacientes_diim_ou_receptores_orgaos_solidos_781_2022.pdf.
76. Sistema IBGE de Recuperação Automática. Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>.
77. Centers for Disease Control and Prevention. Community-Acquired Pneumonia. When to Think Fungus: Histoplasmosis. Mycoses Study Gr Educ Res Consort [Internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/histoplasmosis/diagnosticgorithms>.
78. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids. Apresenta informações sobre os casos de HIV em gestantes/parturientes, puérperas e crianças expostas ao risco de transmissão vertical, de infecção pelo HIV e de aids no Brasil, regiões, estados e capitais. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim_hiv_aids_2024e.pdf/view.
79. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(10):1150-9.
80. Brasil, Ministério da Saúde. Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde; Fundação Oswaldo Cruz. Solicitação de exames para diagnóstico de micoses. Disponível em: <https://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2021/09/Formulariode-Solicitacao-exames-Micoses-Sistemicas-Sorologia.pdf>.

81. Histoplasma EIA. Agency for Healthcare Research and Quality, United States. Publicado em 1 de janeiro de 2024. Acesso em: 9 de janeiro de 2025. Disponível em: <https://search.ahrq.gov/search?q=Histoplasma+EIA>.
82. Testing Algorithm for Histoplasmosis. Community-Acquired Pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention, United States. Publicado em 13 de maio de 2024. Acesso em: 9 de janeiro de 2025. Disponível em: <https://www.cdc.gov/histoplasmosis/hcp/algorithm/>.
83. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
84. Van Wilder L, Rammant E, Clays E, Devleeschauwer B, Pauwels N, De Smedt D. A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review. Qual Life Res. 2019;28(12):3153-61.

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Quadro 8. Estratégia de busca de acordo com a base consultada – busca principal

Base de dados	Estratégia de busca
Medline (via Pubmed)	((("Histoplasmosis"[Mesh]) OR (Histoplasma Infection) OR (Histoplasma Infections) OR (Infection, Histoplasma) OR (Histoplasma capsulatum Infection) OR (Histoplasma capsulatum Infections) OR (Infection, Histoplasma capsulatum) OR (Disseminated Histoplasmosis) OR (Histoplasmosis, Disseminated) OR (Pulmonary Histoplasmosis) OR (Histoplasmosis, Pulmonary) OR (Histoplasma duboisii Infection) OR (Histoplasma duboisii Infections) OR (Infection, Histoplasma duboisii) OR (African Histoplasmosis) OR (Histoplasmosis, African)) AND ((("Immunoenzyme Techniques"[Mesh]) OR (Immunoenzyme Technique) OR (Technique, Immunoenzyme) OR (Techniques, Immunoenzyme) OR (Immunoenzyme Technics) OR (Immunoenzyme Technic) OR (Technic, Immunoenzyme) OR (Technics, Immunoenzyme) OR (Immunoperoxidase Techniques) OR (Immunoperoxidase Technique) OR (Technique, Immunoperoxidase) OR (Techniques, Immunoperoxidase) OR (Immunoperoxidase Technics) OR (Immunoperoxidase Technic) OR (Technic, Immunoperoxidase) OR (Technics, Immunoperoxidase) OR (Antibody Enzyme Technique, Unlabeled) OR (Antibody Enzyme Technic, Unlabeled) OR (Enzyme-Labeled Antibody Technique) OR (Antibody Technique, Enzyme-Labeled) OR (Antibody Techniques, Enzyme-Labeled) OR (Enzyme Labeled Antibody Technique) OR (Enzyme-Labeled Antibody Techniques) OR (Technique, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Techniques, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Enzyme-Labeled Antibody Technic) OR (Antibody Technic, Enzyme-Labeled) OR (Antibody Technics, Enzyme-Labeled) OR (Enzyme Labeled Antibody Technic) OR (Enzyme-Labeled Antibody Technics) OR (Technic, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Technics, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Technique) OR (Peroxidase Antiperoxidase Complex Technique) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Techniques) OR (Technique, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Techniques, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Technic) OR (Peroxidase Antiperoxidase Complex Technic) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Technics) OR (Technic, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Technics, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Technique) OR (Antibody Technique, Peroxidase-Labeled) OR (Antibody Techniques, Peroxidase-Labeled) OR (Peroxidase Labeled Antibody Technique) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Techniques) OR (Technique, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Techniques, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Technic) OR (Antibody Technic, Peroxidase-Labeled) OR (Antibody Technics, Peroxidase-Labeled) OR (Peroxidase Labeled Antibody Technic) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Technics) OR (Technic, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Technics, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Enzyme Immunoassay) OR (Enzyme Immunoassays) OR (Immunoassays, Enzyme) OR (Immunoassay, Enzyme)))
Embase	('histoplasmosis'/exp OR 'cave disease' OR 'darling disease' OR 'darling's disease' OR 'h. capsulatum infection' OR 'histo-plasmosis' OR 'histoplasma capsulatum infection' OR 'histoplasma infection' OR 'histoplasma infections' OR 'histoplasmoses' OR 'infection by h. capsulatum' OR 'infection by histoplasma' OR 'infection by histoplasma capsulatum' OR 'infection caused by histoplasma capsulatum' OR 'infection due to histoplasma capsulatum' OR 'histoplasmosis') AND ('enzyme immunoassay'/exp OR 'eia' OR 'immunoassay, enzyme' OR 'immunoenzyme method' OR 'immunoenzyme technique' OR 'immunoenzyme techniques' OR 'sandwich enzyme immunoassay' OR 'enzyme immunoassay') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
BVS	((mh:("Histoplasmosis") OR (histoplasmosis) OR (doença de darling) OR (histoplasmosis africana) OR (histoplasmosis disseminada) OR (histoplasmosis pulmonar) OR (infecção por histoplasma) OR (infecção por histoplasma capsulatum) OR (infecção por histoplasma duboisii)) AND (mh:("Técnicas Imunoenzimáticas") OR (immunoenzyme techniques) OR (técnicas para imunoenzimas) OR (ensaio imunoenzimático) OR (pap) OR (técnica de

	anticorpo marcado por enzima) OR (técnica de anticorpo marcado por peroxidase) OR (técnica de enzima-anticorpo não marcados) OR (técnica do complexo peroxidase-antiperoxidase) OR (técnicas de imunoperoxidase)))
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Histoplasmosis] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Immunoenzyme Techniques] explode all trees</p> <p>#3 (Histoplasmosis) OR (Histoplasma Infection) OR (Histoplasma Infections) OR (Infection, Histoplasma) OR (Histoplasma capsulatum Infection) OR (Histoplasma capsulatum Infections) OR (Infection, Histoplasma capsulatum) OR (Disseminated Histoplasmosis) OR (Histoplasmosis, Disseminated) OR (Pulmonary Histoplasmosis) OR (Histoplasmosis, Pulmonary) OR (Histoplasma duboisii Infection) OR (Histoplasma duboisii Infections) OR (Infection, Histoplasma duboisii) OR (African Histoplasmosis) OR (Histoplasmosis, African)</p> <p>#4 (Immunoenzyme Techniques) OR (Immunoenzyme Technique) OR (Technique, Immunoenzyme) OR (Techniques, Immunoenzyme) OR (Immunoenzyme Technics) OR (Immunoenzyme Technic) OR (Technic, Immunoenzyme) OR (Technics, Immunoenzyme) OR (Immunoperoxidase Techniques) OR (Immunoperoxidase Technique) OR (Technique, Immunoperoxidase) OR (Techniques, Immunoperoxidase) OR (Immunoperoxidase Technics) OR (Immunoperoxidase Technic) OR (Technic, Immunoperoxidase) OR (Technics, Immunoperoxidase) OR (Antibody Enzyme Technique, Unlabeled) OR (Antibody Enzyme Technic, Unlabeled) OR (Enzyme-Labeled Antibody Technique) OR (Antibody Technique, Enzyme-Labeled) OR (Antibody Techniques, Enzyme-Labeled) OR (Enzyme Labeled Antibody Technique) OR (Enzyme-Labeled Antibody Techniques) OR (Technique, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Techniques, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Enzyme-Labeled Antibody Technic) OR (Antibody Technic, Enzyme-Labeled) OR (Antibody Technics, Enzyme-Labeled) OR (Enzyme Labeled Antibody Technic) OR (Enzyme-Labeled Antibody Technics) OR (Technic, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Technics, Enzyme-Labeled Antibody) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Technique) OR (Peroxidase Antiperoxidase Complex Technique) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Techniques) OR (Technique, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Techniques, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Technic) OR (Peroxidase Antiperoxidase Complex Technic) OR (Peroxidase-Antiperoxidase Complex Technics) OR (Technic, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Technics, Peroxidase-Antiperoxidase Complex) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Technique) OR (Antibody Technique, Peroxidase-Labeled) OR (Antibody Techniques, Peroxidase-Labeled) OR (Peroxidase Labeled Antibody Technique) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Techniques) OR (Technique, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Techniques, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Technic) OR (Antibody Technic, Peroxidase-Labeled) OR (Antibody Technics, Peroxidase-Labeled) OR (Peroxidase Labeled Antibody Technic) OR (Peroxidase-Labeled Antibody Technics) OR (Technic, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Technics, Peroxidase-Labeled Antibody) OR (Enzyme Immunoassay) OR (Enzyme Immunoassays) OR (Immunoassays, Enzyme) OR (Immunoassay, Enzyme)</p> <p>#5 #1 OR #3</p> <p>#6 #2 OR #4</p> <p>#7 #5 AND #6</p>

Quadro 9. Estratégia de busca complementar

Base de dados	Estratégia de busca
Medline (via Pubmed)	("Histoplasmosis"[Mesh] OR "Histoplasma"[Mesh] OR histoplasma*[tiab]) AND ("Immunoenzyme Techniques"[Mesh] OR "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay"[Mesh] OR urin*[tiab] OR antig*[tiab] OR IMMY[tiab] OR assay[tiab]) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR accuracy[tiab] OR mortality[tiab] OR diagnos*[tiab])
Embase	('histoplasmosis'/exp OR 'histoplasma'/exp OR histoplasma*:ti,ab,kw) AND ('enzyme immunoassay'/exp OR 'enzyme linked immunosorbent assay'/exp OR urin*:ti,ab,kw OR antig*:ti,ab,kw OR immy:ti,ab,kw OR assay:ti,ab,kw) AND ('sensitivity and specificity'/exp OR sensitivity:ti,ab,kw OR specificity:ti,ab,kw OR accuracy:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab,kw OR mortality:ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

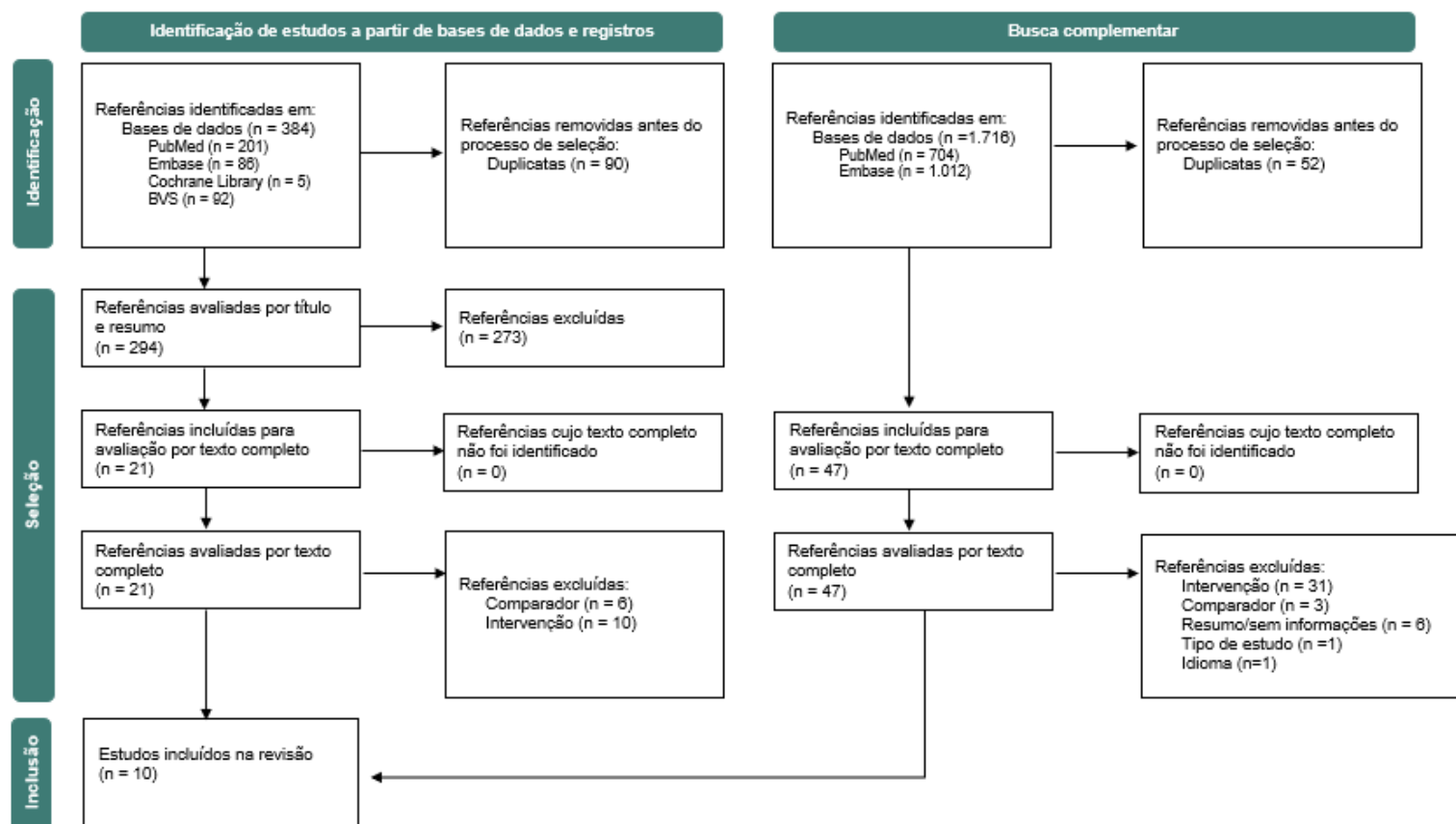


Figura 13. Fluxograma da seleção dos estudos

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. <http://www.prisma-statement.org/>⁸³.

Quadro 10. Lista de publicações excluídas após leitura dos textos completos e as respectivas razões de exclusão

Intervenção
Abdallah W, Myint T, LaRue R, Minderman M, Gunn S, Wheat LJ, Hage CA. Diagnosis of Histoplasmosis Using the MVista <i>Histoplasma</i> Galactomannan Antigen Qualitative Lateral Flow-Based Immunoassay: A Multicenter Study. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2021 Aug 31;8(9):ofab454. doi: 10.1093/ofid/ofab454.
Adderson EE. Histoplasmosis in a pediatric oncology center. <i>J Pediatr</i> . 2004;144(1):100-106.
Arechavala AI, Robles AM, Negroni R, Bianchi MH, Taborda A. Valor de los metodos directos e indirectos de diagnóstico en las micosis sistémicas asociadas al SIDA [Value of direct and indirect diagnostic methods in systemic mycoses associated with AIDS]. <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo</i> . 1993;35(2):163-169.
Assi M, Martin S, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. <i>Clin Infect Dis</i> . 2013;57(11):1542-1549.
Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15-year retrospective institutional review of 111 patients. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2007;86(3):162-169.
Bansal N, Sethuraman N, Gopalakrishnan R, Ramasubramanian V, Kumar D S, Nambi P S, Chakrabarti A. Can urinary histoplasma antigen test improve the diagnosis of histoplasmosis in a tuberculosis endemic region? <i>Mycoses</i> . 2019 Jun;62(6):502-507. doi: 10.1111/myc.12902.
Benedict K, Beer KD, Jackson BR. Histoplasmosis-related Healthcare Use, Diagnosis, and Treatment in a Commercially Insured Population, United States. <i>Clin Infect Dis</i> . 2020 Mar 3;70(6):1003-1010.
Body BA, Spicer A, Burgwyn CM. Immunoidentification of <i>Histoplasma capsulatum</i> and <i>Blastomyces dermatitidis</i> with commercial exoantigen reagents. Effect of culture age. <i>Arch Pathol Lab Med</i> . 1988;112(5):519-522.
Burrows M, Miller J, Liesman RM, Bahr NC. Diagnostic accuracy of a novel lateral flow assay for histoplasmosis. <i>Med Mycol</i> . 2024;62(7):myae051.
Cáceres DH, Gómez BL, Tobón ÁM, Chiller TM, Lindsley MD. Evaluation of OIdx <i>Histoplasma</i> Urinary Antigen EIA. <i>Mycopathologia</i> . 2022 Feb;187(1):129-131. doi: 10.1007/s11046-021-00602-9.
Cuéllar, et al. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de Histoplasmosis en el Hospital Universitario de San Ignacio entre 2012 a 2016. <i>Infectio</i> 2019; 23(1): 22-26
Dalton L, Miceli MH. 813. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients with Newly Diagnosed Histoplasmosis. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2023 Nov 27;10(Suppl 2):ofad500.858
Dalton L, Richards B, Miceli MH. 814. Impact of Testing Turnaround Times on Clinical Outcome in Hospitalized Patients with Histoplasmosis and Blastomycosis. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2023 Nov 27;10(Suppl 2):ofad500.859.
Dalton, Carol A Kauffman, Blair Richards, Marisa H Miceli, Evaluation of Turnaround Times for Antigen Testing in Hospitalized Patients With Histoplasmosis and Blastomycosis, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 11, Issue 9, September 2024, ofae521
Demkowicz R, Procop GW. Clinical Significance and Histologic Characterization of <i>Histoplasma</i> Granulomas. <i>Am J Clin Pathol</i> . 2021;155(4):581-587.
Freifeld AG, Iwen PC, Lesiak BL, Gilroy RK, Stevens RB, Kalil AC. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center [published correction appears in <i>Transpl Infect Dis</i> . 2006 Mar;8(1):58] [published correction appears in <i>Transpl Infect Dis</i> . 2006 Sep;8(3):185.
Gailey MP, Klutts JS, Jensen CS. Fine-needle aspiration of histoplasmosis in the era of endoscopic ultrasound and endobronchial ultrasound: cytomorphologic features and correlation with clinical laboratory testing. <i>Cancer Cytopathol</i> . 2013;121(9):508-517.
Garringer TO, Wheat LJ, Brizendine EJ. Comparison of an established antibody sandwich method with an inhibition method of <i>Histoplasma capsulatum</i> antigen detection. <i>J Clin Microbiol</i> . 2000 Aug;38(8):2909-13. doi: 10.1128/JCM.38.8.2909-2913.2000.
Gutierrez ME, Canton A, Connolly P, Zarnowski R, Wheat LJ. Detection of <i>Histoplasma capsulatum</i> antigen in Panamanian patients with disseminated histoplasmosis and AIDS. <i>Clin Vaccine Immunol</i> . 2008 Apr;15(4):681-3. doi: 10.1128/VI.00358-07.
Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, Assi M, McKinsey DS, Hammoud K, Alapat D, Babady NE, Parker M, Fuller D, Noor A, Davis TE, Rodgers M, Connolly PA, El Haddad B, Wheat LJ. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. <i>Clin Infect Dis</i> . 2011 Sep;53(5):448-54. doi: 10.1093/cid/cir435.
Hoffmann ER, Daboit TC, Paskulin DD, Monteiro AA, Falci DR, Linhares T, Flores JM, Goldani LZ, de Melo MG, Behar PR, Pasqualotto AC. Disseminated histoplasmosis and AIDS: a prospective and multicentre study to

evaluate the performance of different diagnostic tests. *Mycoses*. 2017 Jan;60(1):20-24. doi: 10.1111/myc.12536.

Hoyos Pulgarin JA, Alzate Piedrahita JA, Moreno Gómez GA, Sierra Palacio JF, Ordoñez KM, Arias Ramos D. Closing gaps in histoplasmosis: clinical characteristics and factors associated with probable/histoplasmosis in HIV/AIDS hospitalized patients, a retrospective cross-sectional study in two tertiary centers in Pereira, Colombia. *AIDS Res Ther*. 2021 Aug 12;18(1):51.

Huber F, Nacher M, Aznar C, et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS*. 2008;22(9):1047-1053.

Krishnan G, Power M, Bariola JR, Dare RK. 271. Fungal Diagnostic Studies in Histoplasmosis. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Oct 23;6(Suppl 2):S150

LeMonte A, Egan L, Connolly P, Durkin M, Wheat LJ. Evaluation of the IMMY ALPHA *Histoplasma* antigen enzyme immunoassay for diagnosis of histoplasmosis marked by antigenuria. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 Jun;14(6):802-3. doi: 10.1128/CVI.00035-07.

Li LX, Rajack STA, Ostrander D, et al. Progressive disseminated histoplasmosis: The experience in one non-endemic medical center. *Med Mycol*. 2023;61(12):myad115.

Libert D, Mohammad Ansari, Gary Procop. Serum Antigen Testing for Initial Histoplasmosis Detection Is Usually Unnecessary If Urinary Antigen Testing Is Performed. *Am J Clin Pathol* 2018;149:S13-S33

Libert, D., Procop, G. W., & Ansari, M. Q. (2018). *Histoplasma* Urinary Antigen Testing Obviates the Need for Coincident Serum Antigen Testing. *American Journal of Clinical Pathology*, 149(4), 362–368.

Luckett K, Dummer JS, Miller G, Hester S, Thomas L. Histoplasmosis in Patients With Cell-Mediated Immunodeficiency: Human Immunodeficiency Virus Infection, Organ Transplantation, and Tumor Necrosis Factor- α Inhibition. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Feb 20;2(1):ofu116.

Marwan M. Azar, Roland Assi, Onyema Ogbuagu, David Peaper, Xuchen Zhang, Chadi Hage, L. Joseph Wheat, Maricar Malinis, Histoplasmosis in a Nonendemic Area: An Often Unrecognized Disease, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 3, Issue suppl_1, December 2016, 1614

Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Mercado D, et al. Comparative performance of the laboratory assays used by a Diagnostic Laboratory Hub for opportunistic infections in people living with HIV. *AIDS*. 2020;34(11):1625-1632.

Niembro-Ortega MD, Martínez-Gamboa RA, Crabtree-Ramírez B, Martínez-Ayala P, Rangel-Cordero A, Velázquez-Zavala NG, et al. PCR and urine antigen for diagnosis of disseminated histoplasmosis in AIDS patients. *Topics in Antiviral Medicine*. 2018;26:352s-3s.

Ocansey BK, Otoo B, Asamoah I, Ganu V, Berko KP, Oladele O, Amankwa EA, Opoku-Asare B, Agyei M, George L, Kotey FCN, Kosmidis C, Pupilampu P, Opintan JA, Denning DW. Cryptococcal and *Histoplasma* Antigen Screening Among People With Human Immunodeficiency Virus in Ghana and Comparative Analysis of OIdx *Histoplasma* Lateral Flow Assay and IMMY *Histoplasma* Enzyme Immunoassay. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jun 3;9(7):ofac277. doi: 10.1093/ofid/ofac277.

Ouellette CP, Stanek JR, Leber A, Ardura MI. Pediatric Histoplasmosis in an Area of Endemicity: A Contemporary Analysis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(5):400-407.

Rutjanawech S, Larson L, Franklin A, Joshua Hendrix, Powderly W, Spec A. Epidemiology and outcomes of histoplasmosis in transplant recipients. *OFID* 2020;7 (Suppl 1),S571.

Samayoa B, Roy M, Cleveland AA, et al. High Mortality and Coinfection in a Prospective Cohort of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Histoplasmosis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(1):42-48.

Swartzentruber S, Rhodes L, Kurkjian K, et al. Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):1878-1882.

Torres-González P, Niembro-Ortega MD, Martínez-Gamboa A, et al. Diagnostic accuracy cohort study and clinical value of the *Histoplasma* urine antigen (ALPHA *Histoplasma* EIA) for disseminated histoplasmosis among HIV infected patients: A multicenter study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(11):e0006872

Wheat J, Myint T, Guo Y, et al. Central nervous system histoplasmosis: Multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment [published correction appears in *Medicine* (Baltimore)]. 2018 Apr;97(16):e0537.

Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. *N Engl J Med*. 1986;314(2):83-88.

Williams B, Fojtasek M, Connolly-Stringfield P, Wheat J. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection during an outbreak in Indianapolis, Ind. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118(12):1205-1208.

Comparador
Aguilar, G., Lopez, G., Sued, O. <i>et al.</i> Implementation of a rapid diagnostic assay package for cryptococcosis, histoplasmosis and tuberculosis in people living with HIV in Paraguay. <i>BMC Infect Dis</i> 24 , 406 (2024). https://doi.org/10.1186/s12879-024-09257-5
Benedict K, Williams SL, Smith DJ, Lindsley MD, Lockhart SR, Toda M. Testing for Blastomycosis, Coccidioidomycosis, and Histoplasmosis at a Major Commercial Laboratory, United States, 2019-2024. <i>Open Forum Infect Dis</i> . 2024 Aug 2;11(8):ofae448. doi: 10.1093/ofid/ofae448.
Caceres DH, Arauz AB, Flores C, Santiago E, Montoya S, Saenz C, Torres-Meneses FA, Peralta H, Zuniga-Moya JC, Lainez Arteaga IZ, Garcia A, Abdo J, Verweij PE, Chiller TM, Forno D. Implementation of rapid diagnostics assays for detection of histoplasmosis and cryptococcosis in central american people living with HIV. <i>Mycoses</i> . 2021 Nov;64(11):1396-1401. doi: 10.1111/myc.13303.
Edwards RJ, Todd S, Edwards J, Samaroo-Francis W, Lyons N, Boyce G, Denning DW. The incidence of histoplasmosis and cryptococcal antigenemia among patients attending a large HIV clinic in Trinidad. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 2023 Aug;106(4):115952. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115952.
Edwards RJ, Todd S, Edwards J, et al. The incidence of histoplasmosis and cryptococcal antigenemia among patients attending a large HIV clinic in Trinidad. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 2023;106(4):115952.
Messina FA, Marin E, Caceres DH, Romero M, Manrique M, Santiso GM. Evaluation of a commercial Histoplasma antigen detection enzyme immunoassay for the follow-up of histoplasmosis treatment in people living with HIV from Argentina. <i>Med Mycol</i> . 2024 Dec 27;63(1):myae121.
Sebro A, Edwards J, Sued O, Lavia LO, Elder T, Edwards RJ, Akpaka PE, Ram-Bhola N, Morton-Williams Bynoe R, Caro-Vega Y, John I, Perez F. Implementation of Antigen-Based Diagnostic Assays for Detection of Histoplasmosis and Cryptococcosis among Patients with Advanced HIV in Trinidad and Tobago: A Cross-Sectional Study. <i>J Fungi (Basel)</i> . 2024 Oct 5;10(10):695. doi: 10.3390/jof10100695.
Sekar P, Nalintya E, Kwizera R, et al. Prevalence of <i>Histoplasma</i> Antigenuria among Outpatient Cohort with Advanced HIV in Kampala, Uganda. <i>J Fungi (Basel)</i> . 2023;9(7):757.
Theel ES, Jespersen DJ, Harring J, Mandrekar J, Binnicker MJ. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of <i>Histoplasma capsulatum</i> antigen from urine specimens. <i>J Clin Microbiol</i> . 2013 Nov;51(11):3555-9. doi: 10.1128/JCM.01868-13.
Martinez-Gamboa A, Niembro-Ortega MD, Torres-Gonzalez P, Santiago-Cruz J, Velazquez-Zavala NG, Rangel-Cordero A, et al. Diagnostic accuracy of antigen detection in urine and molecular assays testing in different clinical samples for the diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in patients living with HIV/AIDS: A prospective multicenter study in Mexico. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> . 2021;15(3):e0009215.
Zhang X, Gibson B Jr, Daly TM. Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of histoplasmosis infection in immunocompromised patients. <i>J Clin Microbiol</i> . 2013;51(12):4095-4101.
Resumo
Caceres D H , Arauz A B, Flores C, Santiago E, Gutierrez E, Borace J, Abdo J, Lindsley M, Flores R, Stolz-Sobalvarro E, Chiller T , Forno D. Tuberculosis and histoplasmosis diagnosis among people living with HIV/AIDS: the impact of using rapid diagnostics tests in Panama, 2017. <i>Medical Mycology</i> , 2018, Vol. 56,
Caceres D H, Scheel C M, Tobon A M, Restrepo A, Brandt M E, Chiller T and Gomez B L. Technology transfer and evaluation of a novel antigen detection test for improving and expanding capacity to diagnose histoplasmosis in Colombia. 2012. <i>Mycoses</i> 55 (Suppl.4), 95-338.
Frola C, Sued O, Straminsky F, Guelfand L, Pérez H, Cahn P. Utility of enzyme-linked immunosorbent assay for detects <i>Histoplasma capsulatum</i> antigenuria-like screening in patients with HIV/AIDS. <i>Journal of the International AIDS Society</i> 2015, 18 (Suppl 2)
Furuya Y, Witt C, Trulock E P, Byers D, Yusen R, Hachem R. Histoplasmosis in Adult Lung Transplant Recipients. <i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i> , Volume 36, Issue 4, S241
Hoyos Pulgarín J, Sierra Palacio J, Jaramillo Torres A, Alzate Piedrahita J, Ordoñez K. Disseminated histoplasmosis in a population with AIDS in Pereira, Colombia. <i>Journal of the International AIDS Society</i> , 2019, 22 (S1): e25263.
Miles C., Hall J., Westphal S., Langewisch E. Characteristics Of Kidney Transplant Patients Diagnosed With Histoplasmosis <i>Am J Transplant</i> . 2020;20(suppl 3).
Tipo de estudo
Ekeng B E, Emanghe U E, Davies A A, Oladele R O. A Critical Review of Diagnostic Methods for Disseminated Histoplasmosis with Special Focus on Resource-Limited Settings. <i>Current Fungal Infection Reports</i> . 2023
Idioma

Maiga YI, Marjolet M. Intérêt et limites des méthodes sérologiques: électrosynérèse, E.L.I.S.A. pour l'étude de la prévalence de l'histoplasmose au Mali [Value and limits of serological methods: electrosyneresis and E.L.I.S.A. for the study of the prevalence of histoplasmosis in Mali]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1985;78(5):585-593.

Relatório preliminar

APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Tabela 13. Desutilidades aplicadas por estado de saúde

Manifestação	Grau de relevância da manifestação	Desutilidade aplicada	Fonte
Estado sem tratamento			
Sintomas respiratórios	Grave com limitação acentuada	0,05	Manifestações: Falci, 2019 ¹³ . Pasqualotto, 2023 ⁵⁶ . Mora, 2007 ⁵⁹ . Paixão, 2023 ⁶⁰ . Desutilidade: Wilder, 2019 ⁸⁴ .
Hepatomegalia	Grave com limitação acentuada	0,06	Manifestações: Falci, 2019 ¹³ . Pasqualotto, 2023 ⁵⁶ . Mora, 2007 ⁵⁹ . Paixão, 2023 ⁶⁰ . Desutilidade: Wilder, 2019 ⁸⁴ .
Pancitopenia	Grave com limitação acentuada	0,04	Manifestações: Falci, 2019 ¹³ . Pasqualotto, 2023 ⁵⁶ . Mora, 2007 ⁵⁹ . Paixão, 2023 ⁶⁰ . Desutilidade: Wilder, 2019 ⁸⁴ .
Estado tratamento: tratamento de indução			
Lesão renal aguda	Grave com limitação acentuada	0,06	Manifestações: Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ . Pasqualotto, 2023 ⁵⁶ . Bula ⁶⁸ . Desutilidade: Wilder, 2019 ⁸⁴ .
Hipocalemia	Grave com limitação acentuada	0,01	Manifestações: Sekiguchi, 2024 ⁶⁶ . Pasqualotto, 2023 ⁵⁶ . Bula ⁶⁸ . Desutilidade: Wilder, 2019 ⁸⁴ .
Estado tratamento: tratamento de manutenção			
Função hepática anormal	Grave com limitação acentuada	0,06	Manifestações: Bula. Desutilidade: Wilder, 2019 ⁸⁴ .

Tabela 14. Parâmetros utilizados para o cenário base no caso base (estimativa pontual) e nas análises de sensibilidade da avaliação econômica

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Proporção de pacientes histoplasmoze sintomática	0,216	0,1728	0,2592	Falci et al, 2019 ¹³ . Limites: +/- 10%.
Sensibilidade: teste imunoenzimático	0,94	0,82	0,98	Revisão descrita no relatório
Especificidade: teste imunoenzimático	0,93	0,89	0,96	Revisão descrita no relatório
Sensibilidade: cultura	0,7	0,563	0,837	Marin et al, 2023 ³⁰ .
Especificidade: cultura	1,0	0,992	1	Marin et al, 2023 ³⁰ .
Quantidade de amostras avaliadas por kit	76	50	80	Manual de uso. Opinião de especialistas.
Custo: teste imunoenzimático	R\$ 7.408,00	R\$ 6.667,20	R\$ 8.148,80	Distribuidor. Limites: +/- 10%.
Custo: cultura micológica	R\$ 39,73	R\$ 35,76	R\$ 43,71	SIGTAP. Limites: +/- 10%.
Custo: sem tratamento	R\$ 6.609,02	R\$ 3.779,44	R\$ 10.075,18	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório

Custo: indução	R\$ 3.893,12	R\$ 3.329,82	R\$ 5.009,73	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório
Custo: manutenção	R\$ 1.507,07	R\$ 1.097,93	R\$ 2.631,91	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório
Custo: sem a doença	R\$ 330,34	R\$ 264,67	R\$ 396,41	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório
Utilidade: sem tratamento	0,34	0,21	0,48	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ . Falci et al (2019) ¹³ . Pasqualotto et al (2023) ⁵⁶ . Paixão et al (2023) ⁶⁰ .
Utilidade: indução	0,42	0,29	0,56	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ . Sekiguchi et al (2024) ⁶⁶ . Murray et al (2020) ⁶⁷ . Bula anfotericina B liposomal ⁶⁸ .
Utilidade: manutenção	0,43	0,30	0,57	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ . Hecht et al (1997) ⁶⁹ . Dismukes et al (1992) ²³ . Bula itraconazol ⁷⁰ .
Utilidade: sem a doença	0,49	0,36	0,63	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ .

Tabela 15. Parâmetros utilizados para o cenário alternativo no caso base (estimativa pontual) e nas análises de sensibilidade da avaliação econômica

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Fonte
Proporção de pacientes histoplasmose sintomática	0,216	Falci et al, 2019 ¹³ . Limites: +/- 10%.
Sensibilidade: teste imunoenzimático	0,94	Revisão descrita no relatório
Especificidade: teste imunoenzimático	0,93	Revisão descrita no relatório
Sensibilidade: cultura	0,7	Marin et al, 2023 ³⁰ .
Especificidade: cultura	1,0	Marin et al, 2023 ³⁰ .
Quantidade de amostras avaliadas por kit	76	Manual de uso. Opinião de especialistas.
Custo: teste imunoenzimático	R\$ 7.408,00	Distribuidor. Limites: +/- 10%.
Custo: cultura micológica	R\$ 39,73	SIGTAP. Limites: +/- 10%.
Custo: sem tratamento	R\$ 6.609,02	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório
Custo: indução	R\$ 65.815,65	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório
Custo: manutenção	R\$ 1.507,07	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório
Custo: sem a doença	R\$ 330,34	Cálculo apresentado na Tabela 8 do relatório
Utilidade: sem tratamento	0,34	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ . Falci et al (2019) ¹³ . Pasqualotto et al (2023) ⁵⁶ . Paixão et al (2023) ⁶⁰ .
Utilidade: indução	0,42	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ . Sekiguchi et al (2024) ⁶⁶ . Murray et al (2020) ⁶⁷ . Bula anfotericina B liposomal ⁶⁸ .
Utilidade: manutenção	0,43	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ . Hecht et al (1997) ⁶⁹ . Dismukes et al (1992) ²³ . Bula itraconazol ⁷⁰ .
Utilidade: sem a doença	0,49	Junior et al, 2020 ⁶³ . Ara et al (2008) ⁶⁴ .

APÊNDICE 4 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 16. Parâmetros utilizados no caso base (estimativa pontual) e na análise de impacto orçamentário por demanda aferida

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Quantidade de pacientes por kit	76	50	80	Manual de uso. Opinião de especialistas.
Custo do teste imunoenzimático	R\$ 7.380,00	R\$ 6.642,00	R\$ 8.118,00	Distribuidor. Limites: +/- 10%.
Custo do teste sorológico: anticorpo	R\$ 21,78	R\$ 19,61	R\$ 23,96	SIGTAP.
Participação: ano 1	0,3	0,2	0,4	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 2	0,4	0,3	0,5	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 3	0,5	0,4	0,6	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 4	0,6	0,5	0,7	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 5	0,7	0,6	0,8	Pressuposto. Opinião de especialista.

Tabela 17. Parâmetros utilizados no caso base (estimativa pontual) e na análise de impacto orçamentário pelo método epidemiológico

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Quantidade de pacientes por kit	76	50	80	Manual de uso. Opinião de especialistas.
Quantidade de brasileiros com HIV	1.165.599	1.049.039,10	1.282.158,90	Boletim epidemiológico ⁷⁸ .
Incidência da histoplasmose no HIV por 100 habitantes	0,79	0,77	0,82	Adenis et al, 2018 ⁷⁹ .
Custo do teste imunoenzimático	R\$ 7.380,00	R\$ 6.642,00	R\$ 8.118,00	Distribuidor. Limites: +/- 10%.
Custo do teste sorológico: anticorpo	R\$ 21,78	R\$ 19,61	R\$ 23,96	SIGTAP.
Participação: ano 1	0,3	0,2	0,4	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 2	0,4	0,3	0,5	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 3	0,5	0,4	0,6	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 4	0,6	0,5	0,7	Pressuposto. Opinião de especialista.
Participação: ano 5	0,7	0,6	0,8	Pressuposto. Opinião de especialista.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136