



Brasília, DF | março de 2024

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Nº 891

Teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com
suspeita de espondiloartrite axial e para avaliação
prognóstica da doença

2024 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Vinicius L. Ferreira – UATS/HAOC

Rosa C. Lucchetta – UATS/HAOC

Monitoramento do horizonte tecnológico

Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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 população¹.

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 DGITIS 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.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- FABRICANTES DO HLA-B27 COM REGISTRO NO SITE DA ANVISA.....	14
TABELA 2 - RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS.	25
TABELA 3 - CUSTOS CONSIDERADOS NA ANÁLISE PRINCIPAL	38
TABELA 4. DEMAIS CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO POR ESTADO DE SAÚDE	38
TABELA 5. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA COMPARAÇÃO HLA-B27 + AVALIAÇÃO CLÍNICA VERSUS AVALIAÇÃO CLÍNICA.	39
TABELA 6. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL: HLA-B27 VERSUS AVALIAÇÃO CLÍNICA ± EXAME DE IMAGEM	40
TABELA 7. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA COMPARAÇÃO HLA-B27 + AVALIAÇÃO CLÍNICA ± EXAME DE IMAGEM VERSUS AVALIAÇÃO CLÍNICA.	40
TABELA 8. TABELA DE RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA COMPARAÇÃO HLA-B27 + AVALIAÇÃO CLÍNICA ± EXAME DE IMAGEM VERSUS AVALIAÇÃO CLÍNICA ± EXAME DE IMAGEM.	41
TABELA 9. MARKET SHARE.	42
TABELA 10. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL.....	43
TABELA 11. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ANÁLISE PRINCIPAL)	44
TABELA 12 - CARACTERIZAÇÃO DOS RESPONDENTES DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO DA CP Nº 68/2023.	49

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ASAS.	12
FIGURA 2 - CRITÉRIOS NOVA IORQUE MODIFICADO.....	13
FIGURA 3 - AVALIAÇÃO DO QUADAS-2 (APLICABILIDADE)	24
FIGURA 4. SENSIBILIDADE DO PROCEDIMENTO.....	27
FIGURA 5. ESPECIFICIDADE DO PROCEDIMENTO.	28
FIGURA 6. CURVA SUMMARY ROC (sROC).....	29
FIGURA 7. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE (COMPARADOR: CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO ASAS)	30
FIGURA 8. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE (COMPARADOR: CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO NOVA IORQUE MODIFICADO)	31
FIGURA 9. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE (OUTROS COMPARADORES)	32
FIGURA 10. RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA POSITIVO DO TESTE.....	33
FIGURA 11. RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA NEGATIVO DO TESTE	34
FIGURA 12. GRÁFICO DE DISPERSÃO (HLA-B27 + AVALIAÇÃO CLÍNICA VERSUS AVALIAÇÃO CLÍNICA).	39
FIGURA 13. GRÁFICO DE DISPERSÃO (HLA-B27 + AVALIAÇÃO CLÍNICA VERSUS AVALIAÇÃO CLÍNICA ± EXAME DE IMAGEM).....	40
FIGURA 14 - SÍNTESE TEMÁTICA DAS CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO REFERENTE A CP 68/2023.	54

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. PERGUNTA PIROS.....	15
QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	17
QUADRO 3 - RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS (QUADAS-2).....	22
QUADRO 4 - AVALIAÇÃO GRADE (COMPARADOR CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO ASAS)	35
QUADRO 5 - AVALIAÇÃO GRADE (COMPARADOR CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO NOVA IORQUE MODIFICADO)	35
QUADRO 6 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC ACERCA DA TECNOLOGIA AVALIADA, PRESENTES NA CP Nº 68/2023.	50
QUADRO 7 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DE OPINIÕES E EXPERIÊNCIA SOBRE OS EFEITOS POSITIVOS/FACILIDADES E EFEITOS NEGATIVOS/DIFICULDADES DA TECNOLOGIA AVALIADA, PRESENTES NA CP Nº 68/2023	52
QUADRO 8 - TRECHOS ILUSTRATIVOS DAS CONTRIBUIÇÕES ACERCA DA EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS, PRESENTES NA CP Nº 68/2023.....	53

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	11
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
4.2	Diagnóstico da espondiloartrite axial	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
5.1	Características gerais	13
5.1	Preços da tecnologia	14
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.1	Efeitos da tecnologia	16
6.2.	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	22
6.3.	Síntese dos resultados dos desfechos avaliados	25
6.3.1	Sensibilidade e Especificidade.....	26
6.3.2	Valor preditivo e razão de verossimilhança	33
6.4.	Avaliação da qualidade da evidência.....	35
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	37
7.1	Avaliação econômica	37
7.2	Impacto orçamentário	42
8	ACEITABILIDADE	45
9	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	45
10	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	45
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	46
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
13	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	48
14	CONSULTA PÚBLICA.....	48
15	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	56
16	DECISÃO	56
17	REFERÊNCIAS.....	57

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da proposta de incorporação do **teste de detecção do antígeno HLA-B27** para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial para diagnóstico da doença no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosante. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Teste de detecção do antígeno leucocitário humano b27 (HLA-B27)

Indicação: Diagnóstico em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A Espondiloartrite Axial (EpA) é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, caracterizada por dor intensa, enrijecimento das articulações (anquilose) com inflamação nas inserções dos tendões, limitação funcional progressiva, provocando danos estruturais irreversíveis das articulações sacroilíacas e espinhais, que cursam com alterações radiográficas e formação óssea excessiva. O antígeno HLA-B27 está fortemente correlacionado com o aparecimento da doença e um teste positivo para esse marcador é encontrado na maioria dos casos. No Brasil, diversos estudos sugerem que os portadores do antígeno HLA-B27 representam em torno de 60-70% dos pacientes.

Pergunta: Em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, qual a sensibilidade, especificidade e utilidade diagnóstica do teste HLA-B27 em comparação aos critérios ASAS, de Nova lorque e diagnóstico por radiologista?

Evidências clínicas: Nos estudos incluídos, conduzidos em sua maioria em países europeus, foram comparados o teste HLA-B27 e os critérios de diagnóstico ASAS ou Nova lorque. A sensibilidade do teste HLA-B27 foi de 68% (IC95%: 67-69%) e a especificidade de 88% (IC95%: 87-88%). Além disso, o valor preditivo positivo do teste foi em média de 0,71 ($\pm 0,21$), enquanto o valor preditivo negativo foi em média de 0,74 ($\pm 0,20$); a razão de verossimilhança positiva e negativa foi de 4,85 (IC95% 3,83-6,14) e 0,36 (IC95% 0,29-0,45). Foram realizadas análises de subgrupo considerando os diferentes comparadores: 1) critérios de diagnóstico ASAS, a sensibilidade estimada de HLA-B27 foi de 67% (IC95%: 65-69%), e a especificidade foi de 92% (IC95%: 91-92%), 2) critérios de diagnóstico Nova lorque modificado, a sensibilidade estimada de HLA-B27 foi de 85% (IC95%: 83-87%), e a especificidade foi de 83% (IC95%: 81-85%). A partir da análise de dois estudos, observou-se que a associação de HLA-B27 e parâmetros clínicos ainda possibilitou o alcance de uma sensibilidade e especificidade comparável ou maior do que a combinação de exame de imagem (RMN ou radiografia) e parâmetros clínicos, ou apenas os parâmetros clínicos. No geral, estes estudos foram classificados como de alto ou incerto risco de viés, especialmente no domínio “seleção dos pacientes” devido à ausência de informação sobre o processo ou por uso de amostra não randomizada/consecutiva. O alto e incerto risco de viés aliado à elevada heterogeneidade e evidência indireta foram responsáveis pela classificação da qualidade da evidência como muito baixa para sensibilidade e especificidade.

Avaliação econômica (AE): Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade comparando teste HLA-B27 + avaliação clínica versus i) avaliação clínica; e ii) avaliação clínica \pm sacroileíte em exame de imagem (radiografia simples ou ressonância magnética). Para ambas as comparações foi elaborada uma árvore de decisão acoplada ao modelo de estados transicionais (Markov). Na comparação com avaliação clínica, o teste HLA-B27 + avaliação clínica este próximo do limiar de custo-efetividade custo-efetivo (R\$ 43 mil reais por AVAQ). Além disso, apresentou custo incremental de R\$ 298 por diagnóstico correto incremental. Na comparação com avaliação clínica \pm exame de imagem, o teste de HLA-B27 + avaliação clínica dominou (menor custo e maior efetividade) o comparador, e foi considerado custo-efetivo na análise de cenário considerando como desfecho e apresentou custo incremental de R\$ 2 mil por diagnóstico correto incremental.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): No cenário atual foram considerados os critérios de classificação ASAS sem o teste HLA-B27 como alternativa disponível no SUS, a saber: avaliação clínica (49%) ou avaliação clínica + sacroileíte identificada por radiografia simples (49%) ou ressonância magnética (2%). O market share do cenário atual foi estabelecido com base em literatura científica, dados do Sistema de Informação Ambulatorial - produção ambulatorial e

opinião de especialista. Por demanda aferida, foram estimados em torno de 15 a 18 mil indivíduos por ano com suspeita de espondiloartrite axial e 5,7 a 6,9 mil indivíduos com resultados negativos ou incerto pela avaliação clínica e de imagem. Observou-se que a incorporação de HLA-B27 no SUS para indicação proposta teria como resultado um incremento de custos de R\$ 638 mil no primeiro ano, chegando a R\$ 770 mil no quinto ano de análise.

Recomendações de agências internacionais de ATS: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em um documento intitulado “Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management”, publicado em 2017, apresentou como recomendações para suspeita da doença: 1) em centro não especializado, realizar o teste HLA-B27 caso o indivíduo apresente 3 características da doença, 2) em centro especializado, aplicar critérios diagnósticos ASAS, modificado Nova Iorque, Berlim ou Roma. Um documento da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* foi identificado, porém destaca-se que além da restrição da população apenas com dor lombar e sem qualquer outro sintoma, foi feita uma maior restrição para o comparador. Além disso, não foram encontradas avaliações de teste HLA-B27 para população diagnosticada com espondiloartrite axial e indicação de avaliação prognóstica.


Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ nos dias 22/11/2023 e 23/11/2023 para a localização de outros dispositivos utilizados na detecção do antígeno HLA-B27 em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial. As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos.

Considerações finais: Os resultados dos parâmetros diagnósticos resultantes da utilização do teste HLA-B27 no contexto da espondiloartrite axial foram relacionados a alta grau de incerteza, o que dificulta a elaboração de conclusão mais definitivas. Nas avaliações econômicas foi demonstrado que o exame pode ser custo-efetivo, e exigirá, caso incorporado, um investimento do SUS, conforme observado na análise de impacto orçamentário.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 17ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 08 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, que apresentem critérios clínicos da doença e que não apresentem alterações nos exames de imagem.

Consulta pública: A consulta pública nº 68 ficou aberta entre 29 de dezembro de 2023 e 17 de janeiro de 2024. Foram recebidas 95 contribuições, sendo 32 de experiência ou opinião e 63 técnico-científicas. As contribuições técnicas-científicas concordaram com a recomendação preliminar, reforçando a importância do teste e os achados deste relatório. Não foram identificadas contribuições técnico-científicas que fundamentassem a necessidade de análises adicionais de evidência clínica, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário. Em relação às contribuições de experiência e opinião, os participantes, em sua maioria, concordaram com a recomendação preliminar da Conitec e se posicionaram favoravelmente à incorporação, no SUS, do teste de detecção de HLA-B27, argumentando, sobretudo, sobre a acurácia do teste e seus benefícios para o diagnóstico da condição de saúde em questão. Os participantes que usaram a tecnologia em avaliação destacaram, como aspectos positivos, a acurácia do teste, a sua contribuição para fechar o diagnóstico e o fato de ser um exame não invasivo. Como aspectos negativos, foram mencionados a dificuldade de acesso e o custo elevado. Em relação à experiência com outras tecnologias, os participantes pontuaram que estas contribuíam para concluir o diagnóstico e iniciar o tratamento, contudo, apontaram como aspectos negativos a dificuldade de acesso e o tempo de espera para realizar esses exames, impossibilitando o diagnóstico.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de março de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com



suspeita de espondiloartrite axial, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. O Comitê concluiu que o teste aumenta a acurácia quando associado a outras estratégias diagnósticas, com o potencial de ser custo-efetivo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 888/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 77, seção 1, página 177, em 22 de abril de 2024.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Espondiloartrite Axial (EpA) é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete preferencialmente a coluna vertebral, mas também articulações periféricas, ênteses (conexões de tendões ou ligamentos ao osso) e locais extra-articulares, como o olho e o intestino. É caracterizada por dor intensa, enrijecimento das articulações (anquilose) com inflamação nas inserções dos tendões e limitação funcional progressiva, provocando danos estruturais irreversíveis das articulações sacroilíacas e espinhais, que cursam com alterações radiográficas e formação óssea excessiva. A evolução da artropatia pode levar à fusão espinhal e causar incapacidade extrema, com perda de mobilidade da coluna vertebral, pelve e região lombar (1–5).

Nas formas mais iniciais da doença, nas quais o dano estrutural é menor ou inexistente, muitas vezes não perceptível em radiografias, é possível a detecção por ressonância magnética, pela visualização de sinais inflamatórios articulares, como sacroileíte. Essas manifestações podem ser classificadas genericamente como EpA, as quais compreendem tanto a EpA radiográfica (anteriormente conhecida como espondilite anquilosante ou ancilosante) quanto a EpA não radiográfica. A principal diferença entre as duas é a presença ou a ausência de alterações estruturais na coluna e nas articulações sacroilíacas, definidas e identificáveis por radiografia (6). As manifestações clínicas incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória, e sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite. O sintoma inicial da EpA costuma ser lombalgia, caracterizada por dor noturna, de início insidioso, que não melhora com repouso (mas melhora com exercícios) (6). A doença esquelética pode ser acompanhada também por manifestações extra-articulares, como uveíte, psoríase, doença inflamatória intestinal, insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíaca, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária. A primeira é a manifestação extra esquelética mais comum, acometendo até 40% dos pacientes (1,7,8).

A gravidade da artralgia, da rigidez, a limitação da flexibilidade e o grau de incapacidade variam entre os pacientes. Contudo, a progressão da doença leva à deterioração da qualidade de vida dos pacientes, que lhes impõem carga física e social substancial (6). Muitos pacientes jovens sofrem com a perda progressiva de sua capacidade laboral, o que pode resultar em aposentadoria precoce, gerando custos adicionais à previdência e importante ônus socioeconômico (5).

Desta forma, o tratamento da doença tem por objetivo aliviar os sintomas, melhorar a capacidade funcional, manter a capacidade laboral e/ou escolar, diminuir as complicações e prevenir ao máximo o dano esquelético do indivíduo (7). A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e oportuno para o atendimento especializado são os requisitos necessários para um bom resultado terapêutico e prognóstico dos casos (1).

A EpA acomete cerca de 0,1 a 1,5% da população, com importante variação geográfica da prevalência e das principais manifestações clínicas e fenotípicas (9–12). Em um estudo se reportou prevalência da doença na América do Sul de 0,14% (IC95% 0,02%-0,34%) (13).

Em geral, a EpA tem início no final da adolescência ou no início da idade adulta, entre os 20 e 45 anos de idade, com predileção pelo sexo masculino na proporção de 3:1 (14,15). Cerca de 20% a 25% dos indivíduos têm história familiar positiva para alguma das doenças do espectro das espondiloartrites.

4.2 Diagnóstico da espondiloartrite axial

De acordo com o PCDT vigente, “Inexistem critérios diagnósticos para EA, mas critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico”. Os critérios ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) permitem a inclusão de pacientes ainda sem dano estrutural, e os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, a inclusão de pacientes já com alterações radiográficas, numa fase mais avançada da doença. Na prática assistencial, ambos podem ser empregados, mas a tendência atual é usar preferencialmente os critérios ASAS (figura abaixo).

O antígeno HLA-B27 está fortemente correlacionado com o aparecimento da doença, e um teste positivo para esse marcador é encontrado em 80% a 98% dos casos (12,16). No Brasil, diversos estudos sugerem que os portadores do antígeno HLA-B27 representam em torno de 60-70% dos pacientes (1,17–24).

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Ancilosante atual (Portaria nº 25, de 22/10/2018), os critérios diagnósticos ASAS contemplam o teste HLA-B27, que, entretanto, não está disponível no SUS.

Critério obrigatório	a) Lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início da doença até 45 anos.
Crítérios possíveis (b ou c)	b) Sacroiliíte em exames de imagem ^a e, pelo menos 1 característica de Espondiloartrite ^b . c) HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite ^b .

^aRadiografia simples (com sacroiliíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacroilíacas (com edema de medula óssea). Graus de sacroiliíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroiliíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

^bCaracterísticas de espondiloartrite: lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27, proteína C reativa elevada.

Figura 1 - Critérios diagnósticos ASAS.

Grupos de critérios	Descrição
Clínicos	a) Lombalgia inflamatória ^a por três meses ou mais de duração b) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média variação bilateral dedo-chão ^b inferior a 10cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober ^c inferior a 5cm) c) Expansão torácica diminuída ^d (inferior a 2,5cm).
Radiográficos	d) Radiografia com detecção de sacroilite bilateral graus 2-4 ^e e) Radiografia com detecção de sacroilite unilateral graus 3 ou 4.

^a Dor lombar que melhora com exercícios, mas não com repouso, que ocorre predominantemente à noite, com início insidioso, antes dos 40 anos.

^b Em ortostatismo, mede-se a distância entre o terceiro quirodáctilo de cada mão e o chão na posição ereta e em flexão lateral máxima para cada lado; calcula-se a média das variações de altura.

^c Variação da distância mediana de 10 cm acima da quinta vértebra lombar (L5) à flexão do tronco com membros inferiores estendidos.

^d Variação da circunferência torácica inframamária na inspiração e expiração máximas.

^e Graus de sacroilite à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroilite moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

Figura 2 - Critérios Nova Iorque modificado.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

Foi realizada uma consulta na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 12 de abril de 2023 para identificar os fabricantes do teste HLA-B27 no Brasil. A consulta foi feita na página <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/genericos/>>, “nome do produto”, utilizando os seguintes termos descritivos: “hla-b27”, “hla b27”, “antígeno leucocitário humano b27”, “b27”, “antígeno leucocitário humano” e “*human leukocyte antigen*”.

Foram identificados três registros vigentes. De acordo com um desses fabricantes de Kits de teste HLA-B27, o HLA-B27 é “um antígeno leucocitário humano cuja presença está fortemente associada com o desenvolvimento das espondiloartrites: espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa e artrite associada à doença inflamatória intestinal.

As principais informações desses produtos estão apresentadas na tabela abaixo. Todas as informações foram coletadas a partir do site da Anvisa e/ou documento de instrução de uso dos produtos, também disponíveis no site da Anvisa.

Tabela 1- Fabricantes do HLA-B27 com registro no site da ANVISA

Empresa (nº do registro)	Nome comercial / técnico	Testes por kit	Componentes	Armazenamento e estabilidade
MOBIUS LIFE SCIENCE INDÚSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA (80502070064)	XGEN MASTER HLA-B27 - HLA-B27 - ESPONDILITE ANQUILOSANTE	96	mMix de Amplificação, Primers e Sondas HLA-B27, Controle Positivo correspondendo ao alelo HLAB*27 e ao gene β -globina, e negativo, Microplaca de 96 Poços para Técnica de qPCR, Filme Adesivo para Selagem de Microplacas	Deve ser armazenado e transportado na embalagem original em temperatura controlada entre -25°C e -15°C e é estável até a data de vencimento indicada no rótulo. Após a utilização, os componentes devem ser armazenados em temperatura controlada entre -25°C e -15°C. Em uso, os componentes são estáveis por até 6 horas em temperatura ambiente e em condições de luz normal.
EUROIMMUN BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA (81148560047)	EUROArray HLA-B27 / HLA-B27 - ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Não identificado	Lâmina de HLA-B27, HLA-B27 PCR Mix A e B, Controle de DNA negativo, Tampão de hibridização, Solução de extração 1 e 2	HLA-B27 PCR Mixes A e B, Controle de DNA negativo e Soluções de extração 1 e 2 devem ser removidos do kit imediatamente após a entrega. Congele os HLA-B27 PCR Mix A e B e o Controle de DNA negativo na área pré-PCR entre -18°C a -25°C, protegidos da luz solar. Armazene as Soluções de extração 1 e 2 na área pré-PCR a temperatura ambiente (+18°C e +25°C). O restante do kit (tampão de hibridização e lâminas) deve ser armazenado na área pós-PCR entre +2°C e +8°C, protegidos da luz solar.
BECTON DICKINSON INDÚSTRIAS CIRÚRGICAS LTDA. (10033430646)	BD HLA-B27 / HLA-B27 - ESPONDILITE ANQUILOSANTE	50	Reagente A, Anti-HLA-B27 FITC/CD3PE, Reagente B, BDFACSLysingSolution10X, Reagente C, HLA-B27 CalibrationBeads	<ul style="list-style-type: none"> Armazene o Reagente A e Reagente C na posição vertical, a 2°C–8°C. Não utilize após a data de validade indicada no rótulo. Conserve o Reagente B, não diluído, a 2°C–25°C. Quando diluído, conserve à temperatura ambiente (20°C–25°C) por até um mês. Não congele os reagentes nem exponha à luz direta durante armazenagem ou incubação com células. Mantenha os frascos de reagente secos.

5.1 Preços da tecnologia

Não foram identificados registros em sites de compras públicas como o Banco de Preços em Saúde (BPS) e Compras.net (Atas de Registro de Preço por Material/Serviço).

Pela ausência dessas informações nas bases mencionadas, os preços do teste HLA-B27 foram obtidos a partir de consórcios intermunicipais de diferentes estados e regiões do Brasil, sendo o menor valor estimado em R\$ 41,05 (25–27).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para avaliar o uso diagnóstico do teste HLA-B27 em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial¹, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: “em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, qual a sensibilidade, especificidade e utilidade diagnóstica do teste HLA-B27 em comparação aos critérios ASAS, de Nova Iorque e diagnóstico por radiologista”?

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PIROS no Quadro 1

Quadro 1. Pergunta PIROS.

População	Indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial
Teste índice	Teste HLA-B27
Teste referência	Critérios ASAS e diagnóstico por radiologista
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários (críticos): - Sensibilidade; e - Especificidade Secundários (importantes): - Valor preditivo negativo; - Valor preditivo positivo; - Razão de verossimilhança.
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte, caso-controle e estudo transversal

Durante o processo de atualização do PCDT de espondilite anquilosante, o teste HLA-B27 foi priorizado para duas indicações: a primeira, indivíduos com suspeita da doença e, portanto, indicação de confirmação diagnóstica; e a segunda, pacientes diagnosticados e com indicação de prognóstico.

Buscas rápidas na literatura sobre a utilização diagnóstica e prognóstica do teste permitiram identificar evidência para a primeira indicação, mas não para a segunda, isto é, do impacto do teste de HLA-B27 em desfechos relacionados ao prognóstico. **Portanto, decidiu-se dar continuidade, neste momento, apenas à análise sobre a indicação diagnóstica em indivíduos com suspeita da doença.**

Ao final de todo processo de triagem, foram selecionados 29 estudos. Nos estudos, conduzidos em sua maioria em países europeus, foram comparados o teste HLA-B27 com os critérios de diagnóstico ASAS ou Nova Iorque.

A síntese e análise dos dados foi feita por representação individual dos estudos e meta-análises de acurácia, conforme descrito abaixo.

Síntese e representação individual dos resultados: As características dos estudos e dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e a estatística descritiva. Os resultados de verdadeiro positivo, falso positivo, verdadeiro negativo e falso negativo de cada estudo foram extraídos e os desfechos

¹ Esclarece-se que nas reuniões de escopo com especialistas para a atualização do PCDT de espondilite anquilosante foi solicitada também a avaliação do teste para avaliação prognóstica. Essa indicação não está apresentada neste relatório dada a ausência de evidências na literatura sobre o tema.

de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e valores preditivos foram calculados quando não disponíveis.

Meta-análises: Sempre que possível os resultados individuais foram agrupados em meta-análises. As meta-análises de acurácia foram conduzidas no Meta-DiSc (versão 1.4). Sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram calculados com intervalo de confiança de 95%. A curva sROC (*receiver operator characteristic curve*) e a área sob a curva [*area under the curve* (AUC)] foram estabelecidas a partir desses valores. Destaca-se que embora o Meta-DiSc reporte dados de heterogeneidade (I^2), essa estatística não é recomendada para quantificar heterogeneidade de sensibilidade e especificidade, sendo, portanto, utilizada no contexto deste PTC como balizador da discussão, mas não podendo ser interpretado como um *cut-off* de similaridade. Assim, a análise qualitativa das características dos estudos, testes e participantes, bem como análise visual dos gráficos foram consideradas para complementar a discussão de heterogeneidade. Após a identificação de discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises.

Os resultados foram apresentados em tabelas, gráficos de florestas e curvas sROC. Foram realizadas análises de subgrupo para os desfechos primários (sensibilidade e especificidade) considerando o agrupamento dos diferentes comparadores identificados ao longo do presente PTC.

6.1 Efeitos da tecnologia

Recuperaram-se na revisão da literatura 1.321 publicações nas bases de dados consultadas, sendo incluídos 15 registros. Além disso, três estudos foram incluídos por busca manual e 11 registros foram selecionados a partir da revisão sistemática do NICE. Ao final do processo, foram incluídos 29 estudos.

A média de idade dos indivíduos avaliados foi de aproximadamente 35-40 anos. As principais características dos estudos e participantes estão apresentadas no quadro abaixo.



Quadro 2 - Características dos estudos

Estudo	Objetivo	País	Participantes (n)	Características basais	Método de teste	Critério de inclusão
Passalent, 2022 (34)	Avaliar um processo de triagem estratificada para identificação precoce de EpA	Canadá	405	-Média de idade de 37 anos. -45% eram homens.	Critérios de diagnóstico ASAS	Pacientes com dor lombar por mais de três meses e idade inferior a 50 anos.
García-Salinas, 2021 (23)	Estimar a frequência do HLA-B27 em uma coorte argentina de EpA	Argentina	150	-Média de idade de 44 anos. -43% eram homens. -Idade inicial dos sintomas: 39 anos	Critérios dos reumatologistas.	Pacientes com dor crônica nas costas por mais de 3 meses.
Baraliakos, 2020 (20)	Avaliar um sistema de encaminhamento de duas etapas recentemente proposto para o reconhecimento precoce de EpA na atenção primária.	Alemanha	326	-Média de idade de 35 anos. -56% eram homens.	Critérios de diagnóstico ASAS e reumatologistas.	Pacientes consecutivos com dor nas costas e idade inferior a 45 anos.
Komsalova, 2020 (33)	Analisar os valores preditivos de diferentes critérios no diagnóstico inicial de EpA	Espanha	133	-Média de idade de 39 anos.	Critérios de diagnóstico modificados Nova Iorque e ASAS	Pacientes com dor nas costas, com idade inferior a 50 anos, e duração dos sintomas por menos de 2 anos.
Riechers, 2019 (26)	Comparar a sensibilidade e especificidade do anti-CD74 e HLA-B27 na identificação de pacientes com EpA não radiográfica	Alemanha	249	-Média de idade de 35 anos. -39% eram homens. -Duração dos sintomas: 16 meses	Critérios de diagnóstico ASAS	Pacientes com idade entre 18-45 anos, e com dor inflamatória nas costas de menos de 2 anos.
Ziade, 2019 (29)	Calcular a prevalência de HLA-B27 em pacientes com EpA em comparação com doadores de sangue	Líbano	247	-Média de idade de 35 anos. -59% eram homens.	Critérios de diagnóstico ASAS	Pacientes com espondiloartrite axial consecutivos e doadores de sangue
Joven, 2017 (24)	Avaliar a validade de diferentes características de EpA incluídas no algoritmo de diagnóstico de Berlim e ASAS.	Espanha	665	-Média de idade de 33 anos. -48% eram homens. -Duração dos sintomas: 12 anos	Critérios de diagnóstico modificados	Coorte nacional composta por pacientes com suspeita de EpA.



					Nova Iorque e ASAS	
Ez-Zaitouni, 2016 (SPACE) (16)	Investigar pacientes com dor lombar crônica e cumprimento dos critérios ASAS	Alemanha	500	-Média de idade de 29 anos. -37% eram homens. -Duração dos sintomas: 13 meses.	Diagnóstico realizado por reumatologistas.	Pacientes com dor nas costas por pelo menos 3 meses e menos de 2 anos, e idade inferior a 45 anos.
Akassou, 2015 (18)	Determinar a prevalência do HLA-B27 em controles saudáveis marroquinos e em pacientes com espondilite anquilosante	Marrocos	181	-Média de idade de 34 anos. -63% eram homens.	Critérios de diagnóstico AMOR e ESSG.	Voluntários com ou sem EpA
Al-Qadi, 2015 (19)	Investigar a prevalência de (HLA)-B*27 entre uma população curda saudável e em pacientes com espondilite anquilosante.	Iraque	250	-Média de idade de 32 anos. -75% eram homens. -Duração da doença: 7 anos	Critérios de diagnóstico modificados Nova Iorque	Pacientes com diagnóstico de espondilite anquilosante e voluntários (doadores)
Braun, 2015 (21)	Revisar os critérios para identificação de pacientes jovens com EpA.	Alemanha	1306	-Média de idade de 38 anos. -49% eram homens. -Duração dos sintomas: 8 anos.	Critérios de diagnóstico ASAS e reumatologistas.	Pacientes com dor crônica nas costas (≥ 3 meses) e com menos de 45 anos de idade.
Van Hoven, 2015 (17)	Validar e otimizar uma estratégia de encaminhamento para identificar pacientes com dor lombar crônica com suspeita de EpA	Holanda	579	-Média de idade de 36 anos. -41% eram homens. -Duração dos sintomas: 7 anos.	Critérios de diagnóstico ASAS.	Pacientes com idade entre 18 e 45 anos e com dor lombar crônica (por mais de 3 meses).
Wei, 2015 (28)	Investigar a correlação entre HLA-B27 e HLA-B60 e o risco de EpA	Taiwan	1028	-Média de idade de 39 anos. -73% eram homens.	Critérios de diagnóstico modificados Nova Iorque	Pacientes com espondilite anquilosante e saudáveis
Costantino, 2015 (22)	Estimar a prevalência de EpA com base no HLA-B27 na população francesa.	França	6556	-Média de idade de 65 anos. -78% eram homens.	Critérios de diagnóstico ASAS	Funcionários da empresa nacional francesa de gás e eletricidade com idade entre 35 e 50 anos
Lin, 2014 (25)	Avaliar o valor diagnóstico dos critérios de classificação ASAS para EpA em pacientes chineses	China	867	-Média de idade de 29 anos. -Duração dos sintomas: 2 anos	Critérios de diagnóstico ASAS	Pacientes chineses com dor lombar crônica e sem sacroileíte radiográfica, com dor crônica



						nas costas por pelo menos 3 meses
Solmaz, 2014 (27)	Avaliar o desempenho dos novos critérios ASAS para dor nas costas inflamatória	Turquia	274	-Média de idade de 43 anos. -44% eram homens.	Crítérios de diagnóstico ASAS	Paciente consecutivos com dor nas costas ou EpA.
Sieper, 2013 (13)	Determinar qual de duas estratégias de encaminhamento é superior para diagnosticar EpA por reumatologistas em vários países	Multinacional (Canadá, Índia, Israel, Venezuela e 12 países europeus).	1072	-Média de idade de 37 anos. -51% eram homens.	Diagnóstico realizado por reumatologistas.	Pacientes com dor nas costas por ao menos 3 meses, e início dos sintomas antes dos 45 anos de idade.
van den Berg, 2013 (ASAS) (15)	Comparar o algoritmo original de Berlim para diagnosticar EpA com duas modificações na coorte SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) e na coorte de validação de critérios axSpA (ASAS).	Alemanha	685	-Média de idade de 33 anos. -43% eram homens. -Duração dos sintomas: 8 anos	Diagnóstico realizado por reumatologistas.	Pacientes sem o diagnóstico de dor crônica nas costas, com dor nas costas por pelo menos 3 meses e idade inferior a 45 anos.
Braun, 2011 (6)	Identificar parâmetros clínicos preditivos para o diagnóstico de EpA em pacientes com dor lombar crônica atendidos na atenção primária.	Alemanha	322	-Média de idade: 36 anos -49% eram homens. -Média de idade do início dos sintomas: 32 anos.	Diagnóstico realizado por reumatologistas.	Pacientes com idade inferior a 45 anos e dor nas costas por mais de dois meses.
Dougados, 2011 (8)	Acompanhar pacientes com dor lombar inflamatória precoce.	França	708	-Média de idade: 33 anos -46% eram homens. -Duração dos sintomas: 18 anos.	Crítérios de diagnóstico ASAS	Pacientes com idade entre 18-50 anos; dor nas costas inflamatória; sintomas com duração de 3 meses a 3 anos; e sintomas sugestivos de EpA de acordo com a avaliação do investigador local.
Poddubnyy, 2011 (12)	Avaliar 2 estratégias de encaminhamento para EpA em pacientes com dor lombar crônica no nível de atenção primária.	Alemanha	560	-Média de idade de 38 anos. -54% eram homens. -Idade de início dos sintomas: 29 anos.	Diagnóstico realizado por reumatologistas e modificados	Pacientes com dor crônica nas costas e com duração de sintomas de pelo menos 3 meses, idade inferior a 45 anos e sem diagnóstico de EpA.



					Nova lorque.	
Song, 2010 (14)	Avaliar o valor diagnóstico da EpA da sacroileíte unilateral na cintilografia na prática clínica diária.	Alemanha	207	-Média de idade de 40 anos. -51% eram homens. -Duração da doença: 9 anos.	Critérios de diagnóstico modificados Nova lorque	Pacientes com lombalgia crônica atendidos no ambulatório de lombalgia e submetidos a exame de cintilografia óssea para avaliação de sacroileíte
Hermann, 2009 (10)	Avaliar a utilidade dos parâmetros clínicos na triagem para espondiloartrite precoce em pacientes que atendem aos critérios de Calin para dor inflamatória nas costas	Áustria	92	-Grupo de pacientes com EpA (n=30): média de idade de 32 anos, 50% eram homens, e 3 anos de sintomas. -Grupo de pacientes com dor nas costas não inflamatória (n=62): média de idade de 36 anos, 37% eram homens, e 4 anos de sintomas.	Critérios de diagnóstico modificados Nova lorque	Pacientes com menos de 40 anos, dor nas costas por pelo menos 3 meses, rigidez matinal
Rudwaleit, 2009 (30)	Desenvolver critérios de classificação candidatos para EpA que incluam pacientes com mas também sem sacroileíte radiográfica	Alemanha	55	-Média de idade de 38 anos. -29% eram homens; -Duração dos sintomas: 6 anos	Critérios de diagnóstico Nova lorque e reumatologistas.	Pacientes com dor crônica nas costas (origem desconhecida).
Rudwaleit, 2009b (31)	Validar e refinar dois conjuntos de critérios candidatos para a classificação/diagnóstico da EpA	Multicêntrico (países da Europa e Ásia, além da Turquia, Canadá, Colômbia)	649	-Média de idade de 33 anos. -42% eram homens. -Duração dos sintomas: 7 anos	Critérios de diagnóstico Nova lorque e reumatologistas.	Pacientes com dor crônica nas costas (origem desconhecida) por ao menos 3 meses e idade inferior a 45 anos.
Dougados, 1991 (32)	Definir critérios de classificação que abranjam também pacientes com espondiloartrite indiferenciada	Seis países da Europa	168 pacientes com espondilite anquilosante e 674 no grupo controle	-Média de idade de 41 anos no grupo de pacientes com espondilite e 50 no grupo controle.	Critérios de diagnóstico dos reumatologistas.	Pacientes com espondiloartrite e controles com outras doenças reumáticas.



				-71% eram homens no grupo de pacientes com espondilite e 34% no grupo controle. -Duração da doença: 16 anos		
Goie The, 1985 (9)	Comparar diferentes métodos de diagnósticos de EpA	Suíça	151	Não reportado	Critérios de diagnóstico modificados Nova Iorque	Pacientes com presença de dor inflamatória lombar
Linssen, 1983 (11)	Avaliar a relação de uveíte anterior e EpA	Não reportado	103	-Média de idade: 34 anos para homens e 45 para mulheres. -56% eram homens.	Critérios de diagnóstico Nova Iorque	Pacientes não selecionados com uveíte
Davis, 1978 (7)	Analisar pacientes submetidos a cintilografia sacroileíte quantitativa e com doença de Crohn	Canadá	60	-Média de idade: 36 anos -50% eram homens.	Critérios de diagnóstico Nova Iorque	Pacientes com doença de Crohn analisados consecutivamente.

6.2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos foram avaliados por meio de análise qualitativa de acordo com os critérios QUADAS-2 (quadro abaixo). Os artigos foram classificados, em sua maioria, como “alto” ou “incerto” risco de viés, especialmente no domínio “seleção dos pacientes”, devido à ausência de informação sobre o processo ou por uso de amostra não randomizada/consecutiva.

Quadro 3 - Risco de viés dos estudos individuais (QUADAS-2).

Autor, ano	Risco de viés			
	Seleção dos pacientes	Teste índice	Teste de referência	Fluxo e temporalidade
Braun, 2011	⊗	⊕	⊖	⊖
Davis, 1978	⊖	⊖	⊖	⊖
Dougados, 2011	⊗	⊕	⊕	⊕
Goie The, 1985	⊖	⊕	⊕	⊕
Hermann, 2009	⊗	⊕	⊕	⊕
Linssen, 1983	⊖	⊖	⊖	⊕
Poddubnyy, 2011	⊕	⊕	⊖	⊖
Sieper, 2013	⊕	⊕	⊖	⊖
Song, 2010	⊗	⊕	⊕	⊕
van den Berg 2013	⊗	⊕	⊖	⊖
Ez-Zaitouni, 2016	⊗	⊕	⊖	⊖
Van Hoeven, 2015	⊕	⊕	⊕	⊕
Akassou, 2015	⊗	⊖	⊕	⊕
Al-Qadi, 2015	⊖	⊖	⊕	⊕
Baraliakos, 2020	⊕	⊕	⊖	⊖
Braun, 2015	⊖	⊖	⊕	⊕
Costantino, 2015	⊕	⊖	⊕	⊕
García-Salinas, 2021	⊖	⊖	⊖	⊖
Joven, 2017	⊗	⊕	⊖	⊕

Komsalova, 2020	+	+	+	+
Lin, 2014	+	+	+	+
Passalent, 2022	✗	+	+	+
Riechers, 2019	-	+	+	+
Solmaz, 2014	+	-	+	+
Wei, 2015	✗	-	+	+
Rudwaleit, 2009	+	+	+	+
Rudwaleit, 2009b	+	+	+	+
Dougados, 1991	-	-	+	+

A figura abaixo apresenta a avaliação da aplicabilidade de acordo com os critérios QUADAS-2. A maioria dos estudos apresentou baixa preocupação para o domínio “seleção de pacientes” e “teste referência”. Além disso, a maior parte dos estudos apresentou preocupações incertas para o domínio “teste índice” por não apresentarem informações suficientes relacionadas ao teste HLA-B27 utilizado, especialmente no que se refere à técnica do teste.

Applicability Concerns

	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Akassou, 2015	+	+	+
Al-Qadi, 2015	+	+	+
Baraliakos, 2020	+	?	+
Braun, 2011	+	?	?
Braun, 2015	+	?	+
Costantino, 2015	+	?	+
Davis, 1978	-	?	?
Dougados, 1991	?	?	?
Dougados, 2011	+	?	+
Ez-Zaitouni, 2016 (SPACE)	+	?	+
García-Salinas, 2021	+	+	?
Goie The, 1985	+	?	?
Hermann, 2009	+	?	?
Joven, 2017	+	?	+
Komsalova, 2020	+	?	+
Lin, 2014	+	?	+
Linssen, 1983	-	?	?
Passalent, 2022	+	?	+
Poddubnyy, 2011	+	?	+
Riechers, 2019	+	+	+
Rudwaleit, 2009	+	?	+
Rudwaleit, 2009b	+	?	+
Sieper, 2013	+	?	?
Solmaz, 2014	+	?	+
Song, 2010	-	?	+
van den Berg 2013(ASAS)	+	?	?
Van Hoveen, 2015	+	?	+
Wei, 2015	+	+	+

- High
? Unclear
+ Low

Figura 3 - Avaliação do QUADAS-2 (aplicabilidade)

6.3. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Em todos os estudos (n=29) reportaram-se os dados necessários para cálculo dos desfechos relacionados à acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo e razão de verossimilhança) e puderam ser incluídos nas meta-análises de acurácia. Os resultados dos estudos individuais estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados dos estudos individuais.

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
Braun, 2011 (6)	0,62	0,88	0,75	0,80	5,21	0,43
Davis, 1978 (7)	1,00	0,84	0,25	1,00	6,33	0,00
Dougados, 2011 (8)	0,83	0,96	0,98	0,74	19,39	0,18
Goie The, 1985 (9)	0,82	0,78	0,94	0,49	3,70	0,23
Hermann, 2009 (10)	0,80	0,74	0,60	0,88	3,10	0,27
Linssen, 1983 (11)	0,93	0,70	0,55	0,96	3,13	0,10
Poddubnyy, 2011 (12)	0,78	0,65	0,66	0,78	2,27	0,33
Sieper, 2013 (13)	0,66	0,80	0,69	0,78	3,29	0,42
Song, 2010 (14)	0,80	0,66	0,70	0,77	2,36	0,30
van den Berg, 2013 (ASAS) (15)	0,64	0,72	0,79	0,56	2,32	0,50
Ez-Zaitouni, 2016 (SPACE) (16)	0,59	0,80	0,74	0,66	2,88	0,52
Van Hoven, 2015 (17)	0,22	0,97	0,58	0,86	7,09	0,80
Akassou, 2015 (18)	0,45	0,95	0,80	0,81	9,66	0,57
Al-Qadi, 2015 (19)	0,66	0,96	0,77	0,93	17,20	0,36
Baraliakos, 2020 (20)	0,72	0,86	0,45	0,95	5,02	0,33
Braun, 2015 (21)	0,70	0,83	0,70	0,82	4,04	0,37
Costantino, 2015 (22)	0,80	0,93	0,09	1,00	11,67	0,21
García-Salinas, 2021 (23)	0,43	0,91	0,83	0,61	4,78	0,63
Joven, 2017 (24)	0,47	0,83	0,91	0,31	2,83	0,63
Lin, 2014 (25)	0,72	0,79	0,79	0,72	3,42	0,35
Riechers, 2019 (26)	0,81	0,93	0,89	0,88	12,07	0,20
Solmaz, 2014 (27)	0,56	0,93	0,99	0,15	7,88	0,47

Wei, 2015 (28)	0,92	0,92	0,91	0,93	11,85	0,09
Ziade, 2019 (29)	0,41	0,96	0,94	0,55	10,90	0,61
Rudwaleit, 2009 (30)	0,72	0,79	0,87	0,60	3,41	0,35
Rudwaleit, 2009b (31)	0,66	0,72	0,78	0,58	2,38	0,47
Dougados, 1991 (32)	0,93	0,90	0,76	0,97	9,21	0,08
Komsalova, 2020 (33)	0,49	0,80	0,58	0,74	2,48	0,64
Passalent, 2022 (34)	0,29	0,94	0,46	0,88	4,65	0,76

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

6.3.1 Sensibilidade e Especificidade

O teste HLA-B27 foi avaliado em 29 estudos, sendo comparado em geral aos critérios de diagnóstico ASAS ou Nova Iorque modificado. A sensibilidade estimada para o HLA-B27 foi de 68% (IC95%: 67-69%, $I^2 = 95\%$) (**Figura 4**). A especificidade estimada foi de HLA-B27 foi de 88% (IC95%: 87-88%, $I^2 = 94\%$) (**Figura 5**).

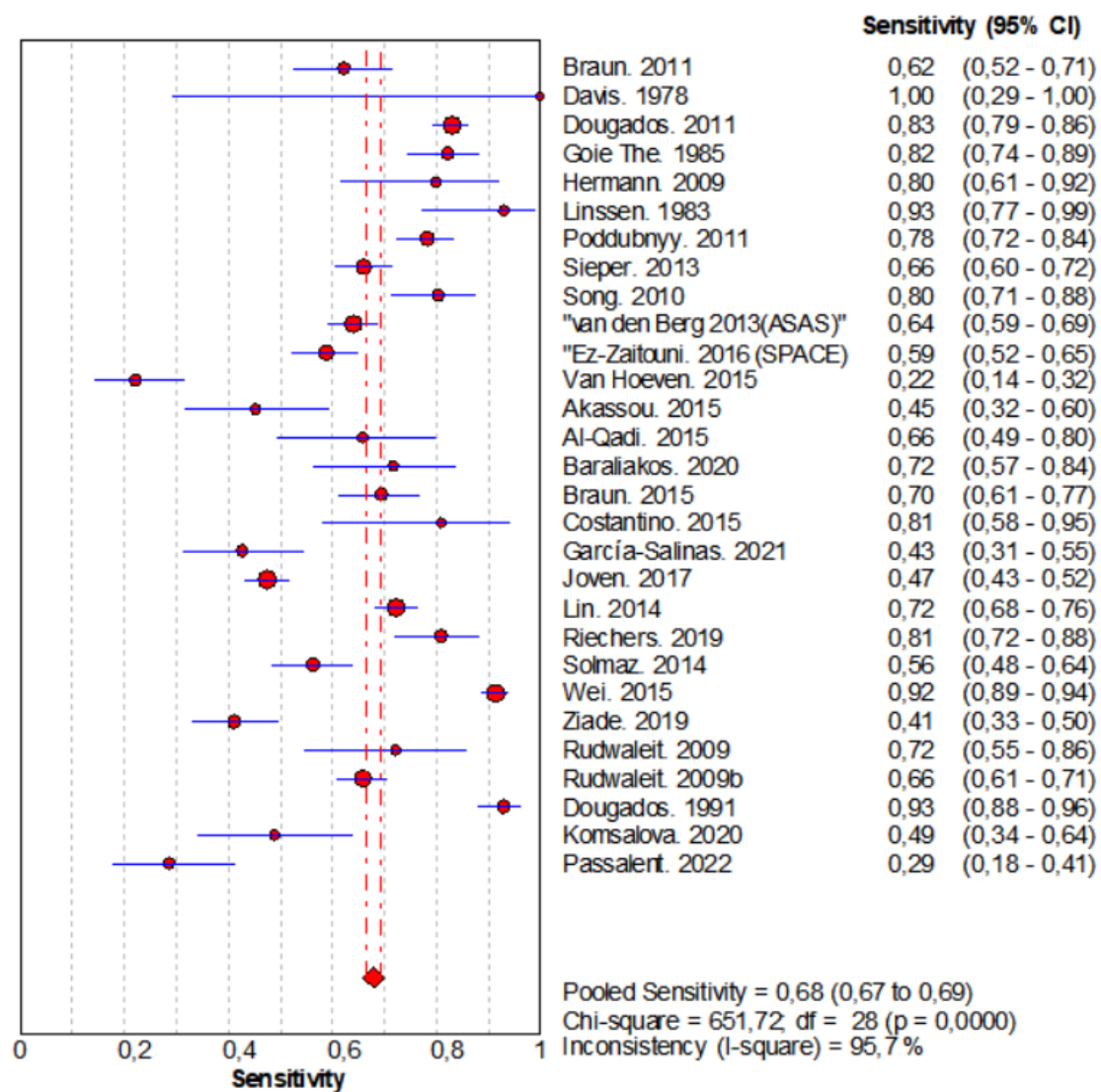


Figura 4. Sensibilidade do procedimento

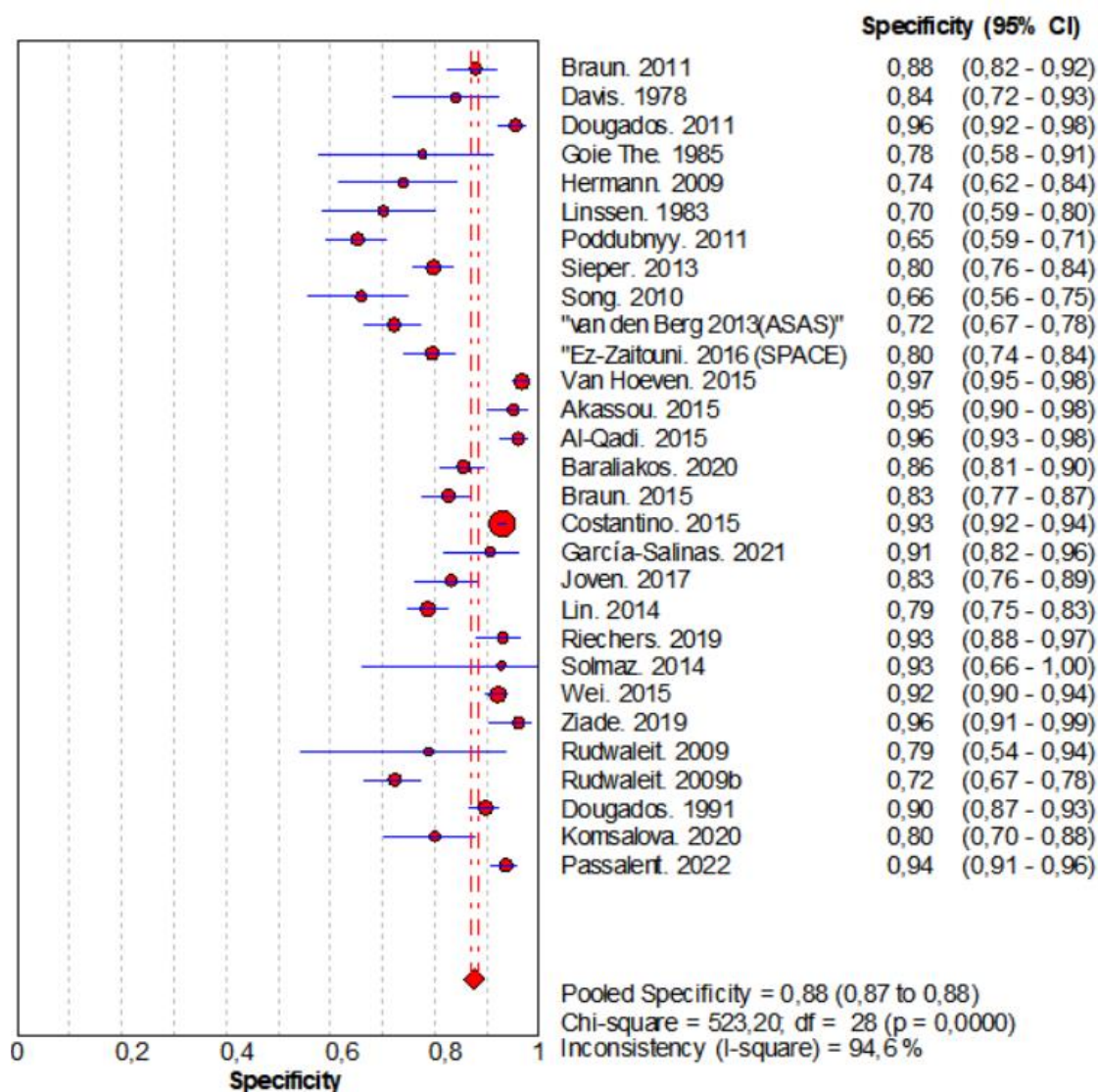


Figura 5. Especificidade do procedimento.

As curvas sROC apresentam um resumo de melhor desempenho e mostram o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. A área sob a curva sROC no gráfico foi de 0,869 (Figura 6), indicando um nível alto de precisão geral.

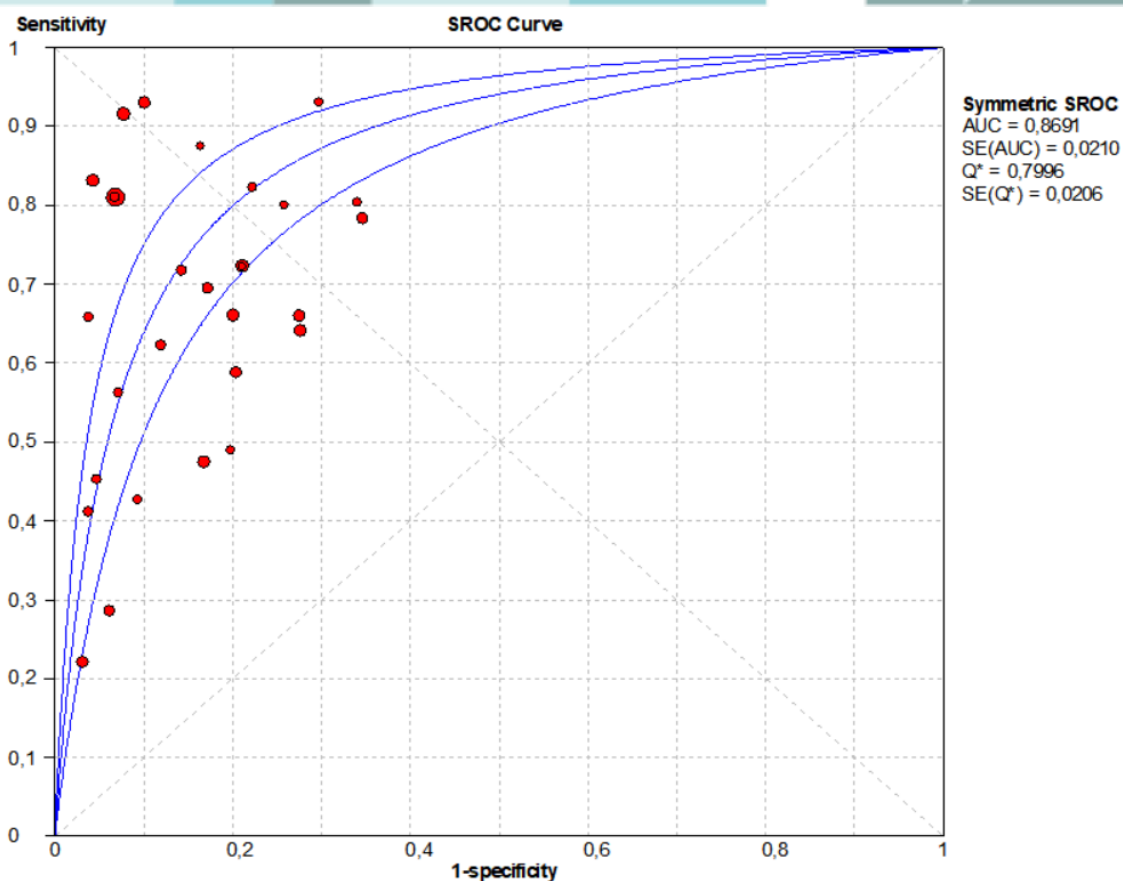


Figura 6. Curva summary ROC (sROC)

Foram realizadas análises de subgrupo considerando os diferentes comparadores: 1) critérios de diagnóstico ASAS, 2) critérios de diagnóstico Nova lorque modificado, e 3) outros critérios de diagnóstico (reumatologistas, mais de um critério de diagnóstico avaliado no mesmo estudo, ou outros critérios).

Considerando como comparador os critérios de diagnóstico ASAS, a sensibilidade estimada para o HLA-B27 foi de 67% (IC95%: 65-69%, $I^2 = 96\%$) e a especificidade foi de 92% (IC95%: 91-92%, $I^2 = 93\%$), conforme figura abaixo. Além disso, a área sob a curva sROC foi de 0,913.

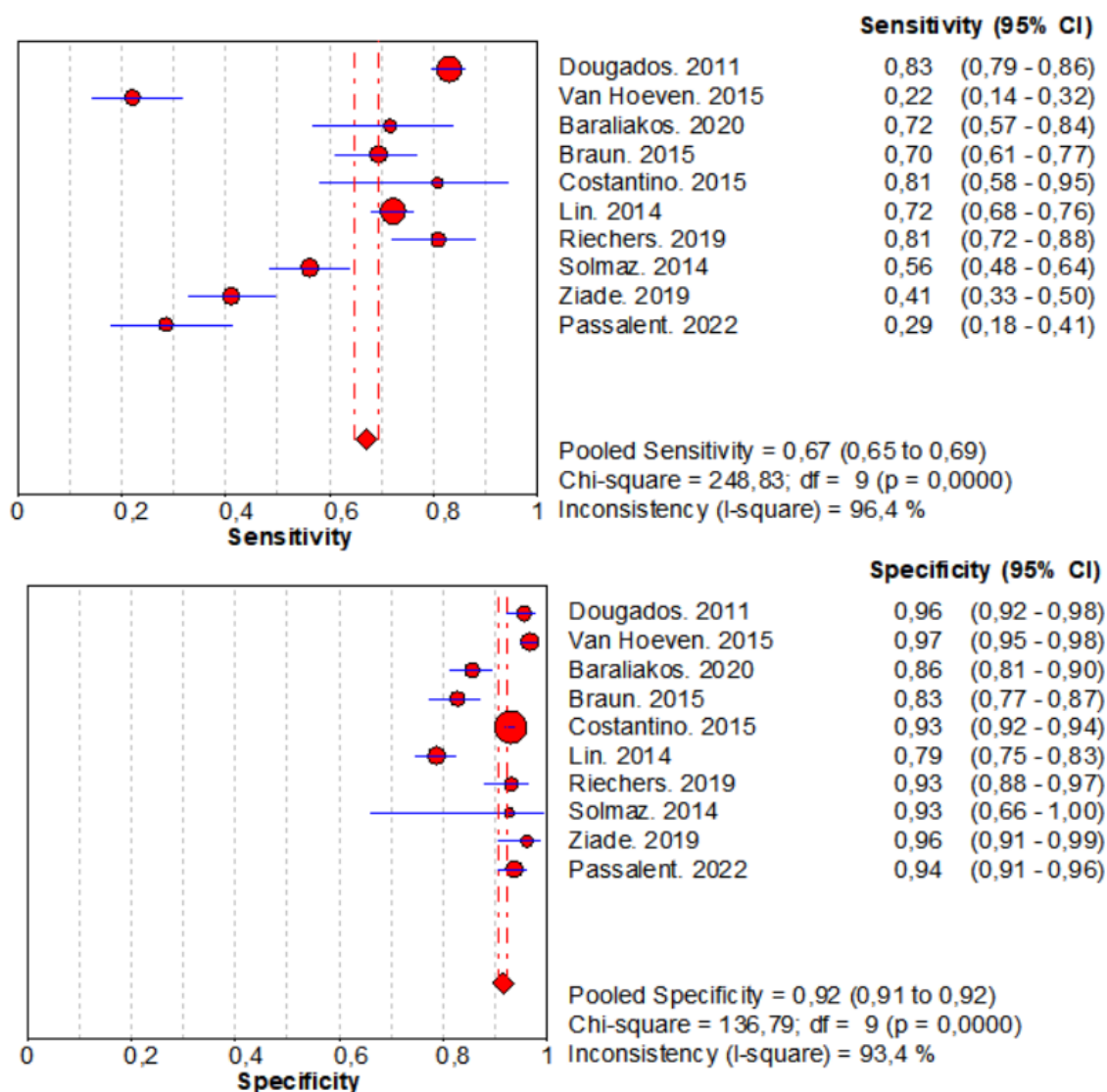


Figura 7. Sensibilidade e especificidade (comparador: critérios de diagnóstico ASAS)

Considerando como comparador os critérios de diagnóstico Nova Iorque modificado, a sensibilidade estimada de HLA-B27 foi de 85% (IC95%: 83-87%, $I^2 = 82\%$), e a especificidade foi de 83% (IC95%: 81-85%, $I^2 = 95\%$), conforme figura abaixo. Além disso, a área sob a curva sROC foi de 0,895.

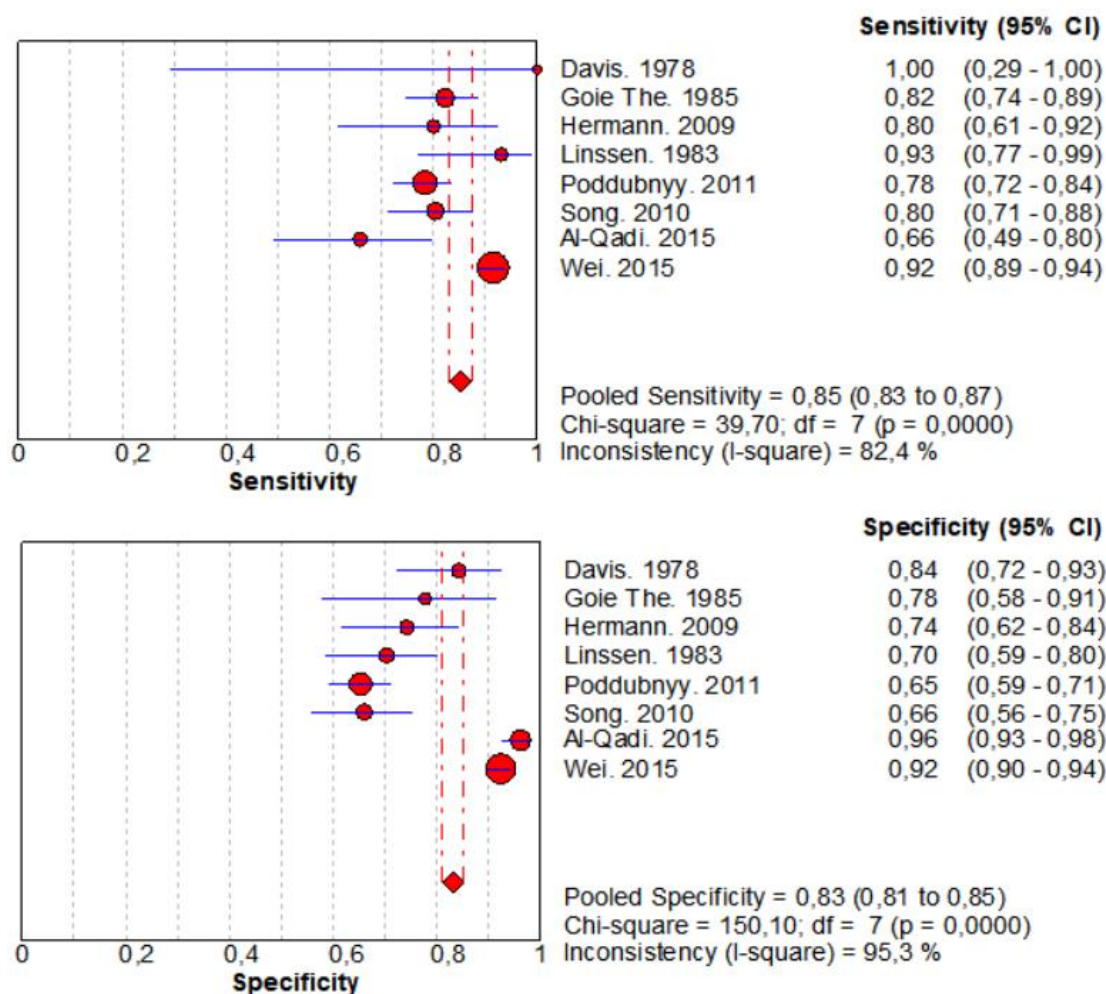


Figura 8. Sensibilidade e especificidade (comparador: critérios de diagnóstico Nova Iorque modificado)

Considerando os demais comparadores, a sensibilidade estimada para o HLA-B27 foi de 61% (IC95%: 59-63%, $I^2 = 94\%$), e a especificidade foi de 83% (IC95%: 81-84%, $I^2 = 89\%$), conforme figura abaixo. Além disso, a área sob a curva sROC foi de 0,845.

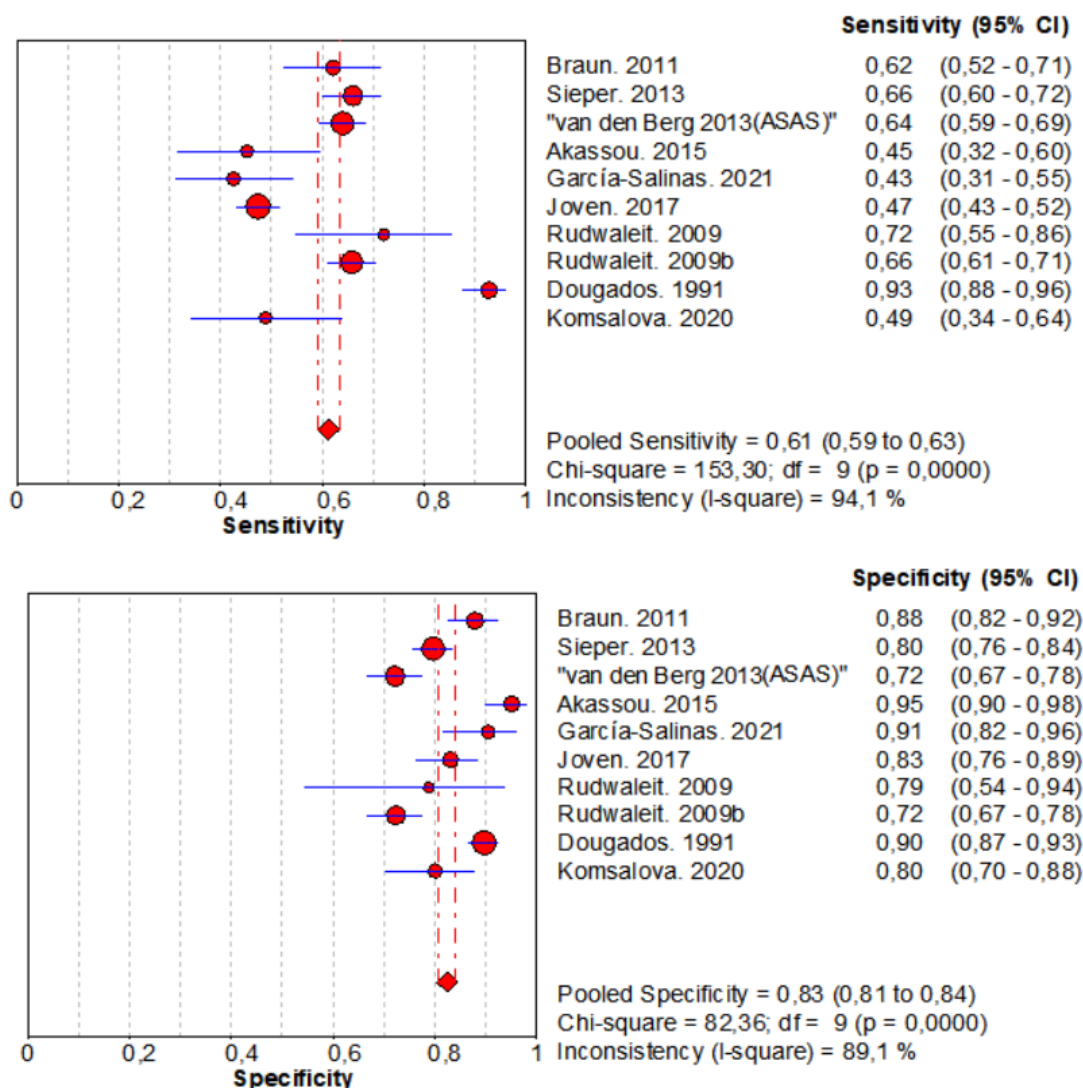


Figura 9. Sensibilidade e especificidade (outros comparadores)

Adicionalmente, o estudo de Rudwaleit, 2009b (31) apresentou resultados adicionais de acurácia, considerando o uso de HLA-B27 dentro dos critérios ASAS em diferentes conjuntos de parâmetros (dois critérios originais ASAS foram descritos em detalhes nos critérios de elegibilidade deste PTC). Quando considerado o conjunto de parâmetros definidos pelos autores, que são equivalentes aos critérios de diagnóstico ASAS (sacroileíte identificada em exame de radiografia ou de imagem por RMN + ao menos 1 característica de EpA; ou ao menos 3 características de EpA), observou-se uma sensibilidade de 87,7% e uma especificidade de 74,3%. Quando se considerou a presença de HLA-B27 e pelo menos duas características da doença, a sensibilidade foi de 83,3% e a especificidade de 84,9%.

Rudwaleit *et al.* 2009 (30) também apresentaram resultados complementares. Destacam-se os resultados obtidos pelos critérios originais, conjunto de parâmetros (sacroileíte em exames de imagem - radiografia ou RMN + pelo menos 1 característica da doença; ou pelo menos 3 características da doença) que apresentou sensibilidade de 97,1% e especificidade de 94,7%. Um outro braço apresentou os resultados para avaliação clínica (melhor combinação de três de seis características da doença) e obteve uma sensibilidade de até 61,1% e especificidade de até 84,2%.

6.3.2 Valor preditivo e razão de verossimilhança

Foi possível sumarizar os valores preditivos do teste HLA-B27 reportados em todos os estudos incluídos neste PTC. O valor preditivo positivo do teste foi em média de 0,71 ($\pm 0,21$), enquanto o valor preditivo negativo foi em média de 0,74 ($\pm 0,20$).

Adicionalmente, foi possível realizar meta-análises para o desfecho de razão de verossimilhança do teste HLA-B27. A razão de verossimilhança positiva do teste foi de 4,85 (IC95% 3,83-6,14), enquanto a razão de verossimilhança negativa foi de 0,36 (IC95% 0,29-0,45).

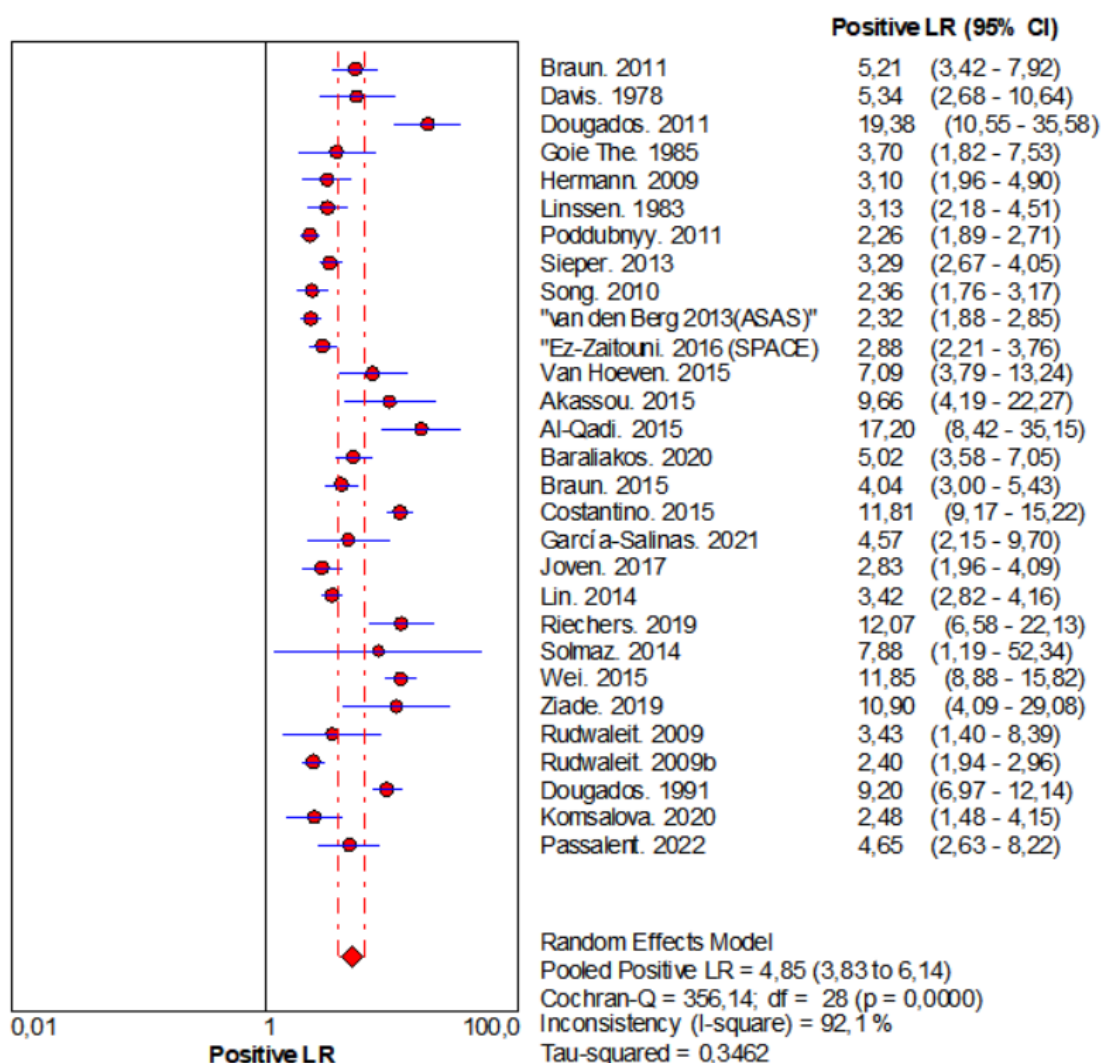


Figura 10. Razão de verossimilhança positivo do teste

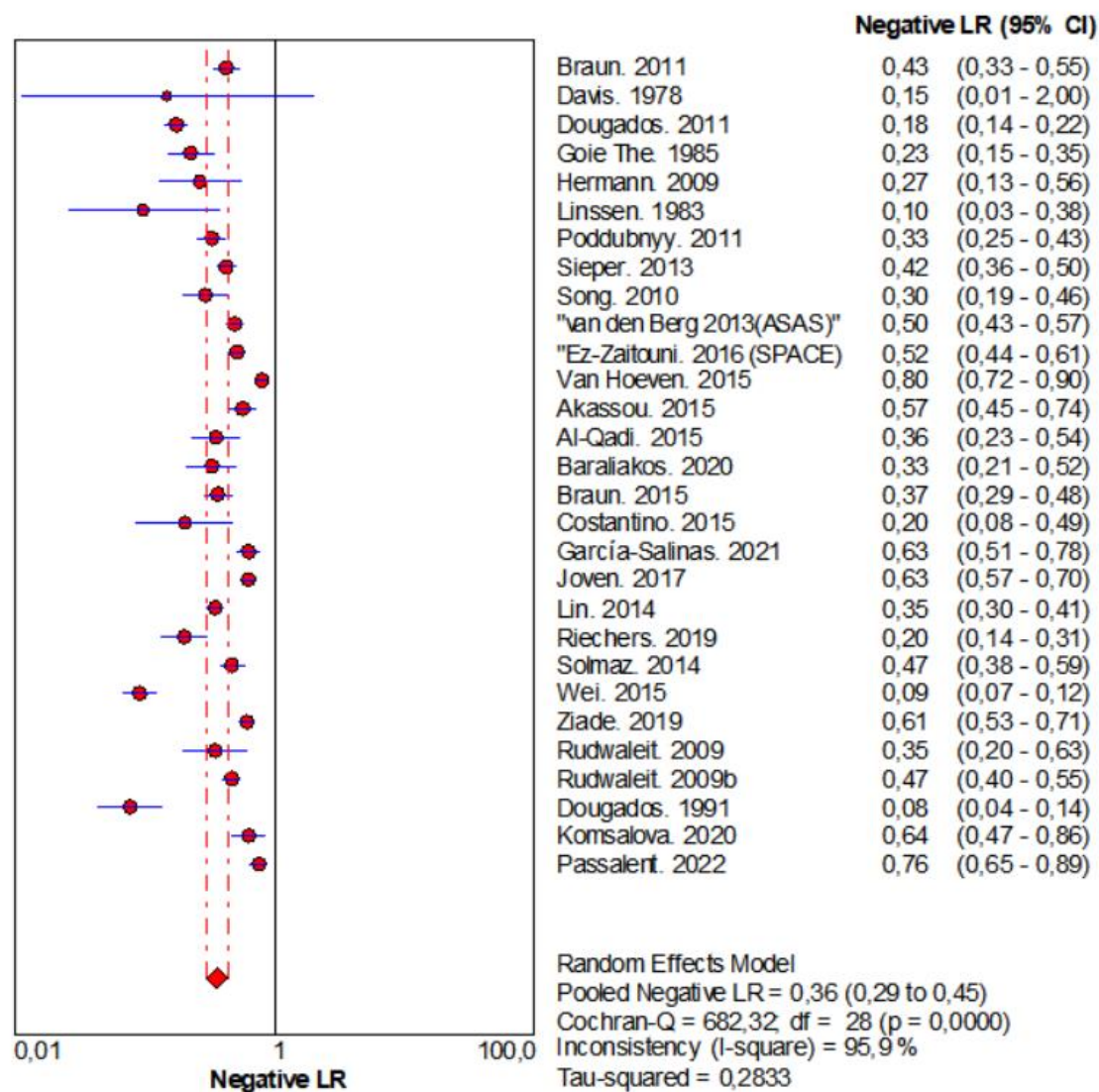


Figura 11. Razão de verossimilhança negativo do teste

6.4. Avaliação da qualidade da evidência

Para os desfechos de acurácia (sensibilidade e especificidade), a confiança na evidência foi classificada como “muito baixa” para ambas as comparações do teste HLA-B27 versus critérios diagnóstico ASAS e Nova lorque modificado. A evidência foi rebaixada devido à presença de risco de viés nos estudos incluídos, pela heterogeneidade entre os resultados individuais dos estudos e ausência de evidência direta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente. Os detalhes destas avaliações estão apresentados nos quadros abaixo, que foram elaboradas no web aplicativo GRADEpro (38).

Quadro 4 - Avaliação GRADE (comparador critérios de diagnóstico ASAS)

Sensibilidade	0,67 (95% CI: 0,65 para 0,69)
Especificidade	0,92 (95% CI: 0,91 para 0,92)
Prevalências	0,14%, 67%,

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de paciente s)	Delineamen to do estudo	Fatores para redução da evidência					Efeito por 1000 testados		Qualidad e da evidênci a
			Risco de viés	Evidênc ia indireta	Inconsistên cia	Imprecis ão	Viés de publica ção	Probabilida de pré- teste de 0.14%	Probabilida de pré- teste de 45%	
Verdadeiro s-positivos	10 estudos 1543 paciente s	estudos de coorte e caso- controle	grav e ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	1 (1 para 1)	449 (436 para 462)	⊕○○○ Muito baixa
Falsos-negativos								0 (0 para 0)	221 (208 para 234)	
Verdadeiro s-negativos	10 estudos 4888 paciente s	estudos de coorte e caso- controle	grav e ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	919 (909 para 919)	304 (300 para 304)	⊕○○○ Muito baixa
Falsos-positivos								80 (80 para 90)	26 (26 para 30)	

^A Os estudos foram classificados no geral como de alto ou incerto risco de viés, especialmente devido ao domínio “seleção do paciente”, em razão da ausência de informações sobre o processo de randomização/recrutamento dos pacientes.

^B Segundo a abordagem GRADE, assume-se que testes diagnósticos usualmente apresentam evidência indireta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente.

^C Elevada heterogeneidade observada nas estimativas de efeito individuais dos estudos.

Quadro 5 - Avaliação GRADE (comparador critérios de diagnóstico Nova lorque modificado)

Sensibilidade	0,85 (95% CI: 0,83 para 0,87)
Especificidade	0,83 (95% CI: 0,81 para 0,85)
Prevalências	0,14%, 67%,

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de paciente s)	Delineamen to do estudo	Fatores para redução da evidência					Efeito por 1000 testados		Qualidad e da evidênci a
			Risco de viés	Evidênc ia indireta	Inconsistên cia	Imprecis ão	Viés de publica ção	Probabilida de pré- teste de 0.14%	Probabilida de pré- teste de 45%	
Verdadeiro s-positivos	8 estudos 1091 paciente s	estudos de coorte e caso- controle	grav e ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	1 (1 para 1)	570 (556 para 583)	⊕○○○ Muito baixa
Falsos-negativos								0 (0 para 0)	100 (87 para 114)	
Verdadeiro s-negativos	8 estudos 1265 paciente s	estudos de coorte e caso- controle	grav e ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	829 (809 para 849)	274 (267 para 281)	⊕○○○ Muito baixa
Falsos-positivos								170 (150 para 190)	56 (49 para 63)	

^A Os estudos foram classificados no geral como de alto ou incerto risco de viés, especialmente devido ao domínio “seleção do paciente”, em razão da ausência de informações sobre o processo de randomização/recrutamento dos pacientes.

^B Segundo a abordagem GRADE, assume-se que testes diagnósticos usualmente apresentam evidência indireta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente.

^C Elevada heterogeneidade observada nas estimativas de efeito individuais dos estudos.



7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Devido à ausência de evidência de impacto de HLA-B27 para prognóstico da doença em indivíduos diagnosticados, avaliação econômica (AE) e análise de impacto orçamentário (AIO) não foram desenvolvidas para esta indicação. A seguir é apresentada uma sumarização dos métodos e resultados da AE e AIO para a indicação diagnóstica em indivíduos com suspeita da espondiloartrite axial.

7.1 Avaliação econômica

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade para determinar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do teste HLA-B27 + avaliação clínica comparado a: i) avaliação clínica; e ii) avaliação clínica ± sacroileíte em exame de imagem (radiografia simples ou ressonância magnética).

Foi desenvolvida uma árvore de decisão acoplada ao modelo de estados transicionais (Markov) de 20 anos para estimar custos diretos médicos, RCEI por anos de vida ajustados por qualidade e diagnóstico correto incremental. Os principais custos considerados são sumarizados nas tabelas a seguir.

Tabela 3 - Custos considerados na análise principal

Custo	Valor	Fonte
Avaliação clínica	R\$ 10,00	SIGTAP; 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Avaliação clínica + radiografia*	R\$ 21,33	02.04.06.007-9 - RADIOGRAFIA DE ARTICULACAO SACRO-ILIACA
Avaliação clínica + RMN*	R\$ 286,37	02.07.03.002-2 - RESSONANCIA MAGNETICA DE BACIA / PELVE / ABDOMEN INFERIOR; 02.07.01.004-8 - RESSONANCIA MAGNETICA DE COLUNA LOMBO-SACRA
Avaliação clínica + HLA-B27	R\$ 66,60 (mín 45,95; máx 56,16)	Pesquisa de mercado**

* A estes procedimentos foram adicionados custos de utilização e manutenção de equipamentos, considerando preço sugerido pelo Fundo Nacional de Saúde para o equipamento, o número de equipamentos disponíveis no Brasil, segundo o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) ou artigo *preprint* de Pozzo et al. (14) e o número de procedimentos realizados no último ano segundo o Sistema de Produção Ambulatorial (SIA/SUS) e Sistema de Produção Hospitalar (SIH/SUS) do Ministério da Saúde. Além disso, a suposição de 15 anos de vida útil para cada equipamento foi utilizada. Assim, foi adicionado os custos de R\$ 3,56 e R\$ 7,62 para radiografia e ressonância magnética, respectivamente.

** O custo do teste HLA-B27 considerado foi de R\$ 41,05. Este custo foi estimado com base nas tabelas de procedimentos disponibilizadas por diferentes consórcios intermunicipais de diferentes estados e regiões do Brasil, sendo considerado o menor valor encontrado (4–6) pela técnica de PCR.

Tabela 4. Demais custos utilizados no modelo por estado de saúde

Variável	Custo utilizado na análise principal (min e max)	Fonte
Custo do estado de saúde “Tratamento convencional” (por ciclo)	R\$ 641,19 (min 577; max 705 reais)	Banco de Preço em Saúde (BPS) e Calculado
Custo do estado de saúde “Tratamento biológico de primeira linha” (por ciclo)	R\$ 7.505,66 (min 6.755 reais; max 8.256 reais)	Banco de Preço em Saúde (BPS) e Calculado
Custo do estado de saúde “Tratamento biológico de segunda ou linha” (por ciclo)	R\$ 8.155,17 (min 7.339 reais; max 8.970 reais).	Banco de Preço em Saúde (BPS) e Calculado
Custo do estado de saúde “Melhores cuidados em saúde” (por ciclo)*	R\$ 9.006,96 (min 8.443 reais; max 10.319 reais).	SIGTAP, Banco de Preço em Saúde (BPS) e Calculado

*Para o estado “melhores cuidados em saúde” foram considerados o custo do tratamento convencional, custo do tratamento biológico de segunda ou terceira linha, custo da consulta médica, além de custo de acompanhamento de paciente em reabilitação física (03.01.07.010-5 - ATENDIMENTO/ACOMPANHAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (1 TURNO PACIENTE-DIA - 15 ATENDIMENTOS-MÊS; 17,55 reais por mês)

HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica

Os resultados da análise de custo-efetividade da comparação HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica estão apresentados na tabela abaixo. Na análise principal, a estratégia HLA-B27 + avaliação clínica apresentou maior custo e efetividade, o que resultou em uma RCEI de R\$ 43.191,00 por AVAQ.

Tabela 5. Tabela de razão de custo-efetividade incremental para comparação HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica.

Comparadores	Custos	AVAQ
Avaliação clínica	R\$ 28.585,68	8,35
HLA-B27	R\$ 29.861,52	8,38
Incremental	R\$ 1.275,83	0,03
RCEI	-	43.191

AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade.

A maior efetividade é explicada pelo fato de que um maior número de indivíduos é diagnosticado corretamente e consequentemente são manejados de maneira mais apropriada. Em relação ao custo, apesar da pequena diferença entre o valor dos procedimentos, pelo fato de um maior número de indivíduos serem diagnosticados corretamente com a doença, estes receberão o tratamento adequado, que inclui os medicamentos biológicos, a depender da fase da doença. O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado abaixo. Devido às incertezas do modelo, em especial em relação as variáveis relacionadas a acurácia, observa-se a possibilidade da RCEI do teste HLA-B27 estar principalmente em três diferentes quadrantes (32% maior custo e maior efetividade incremental; 27% menor custo e maior efetividade; 40% maior custo e menor efetividade incremental).

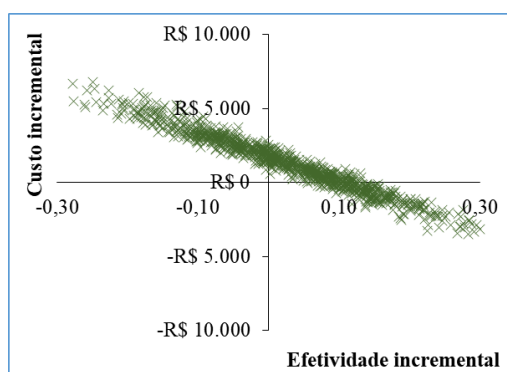


Figura 12. Gráfico de dispersão (HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica).

HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica ± exame de imagem

Os resultados da análise de custo-efetividade da comparação HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica ± exame de imagem estão apresentados na tabela abaixo. Na análise principal, a estratégia HLA-B27 + avaliação clínica foi considerada dominante, ou seja, esteve associado a um menor custo (-550 reais) e maior efetividade (0,02 AVAQ).

Tabela 6. Tabela de razão de custo-efetividade incremental: HLA-B27 versus avaliação clínica ± exame de imagem

Comparadores	Custos	AVAQ
Avaliação clínica ± exame de imagem	R\$ 30.411,72	8,36
HLA-B27	R\$ 29.861,52	8,38
Incremental	-R\$ 550,21	0,02
RCEI	-	Dominante

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado abaixo. Devido as incertezas do modelo, em especial em relação as variáveis relacionadas a acurácia, observa-se a possibilidade da RCEI do teste HLA-B27 estar principalmente em dois diferentes quadrantes (55% menor custo e maior efetividade; 41% maior custo e menor efetividade incremental).

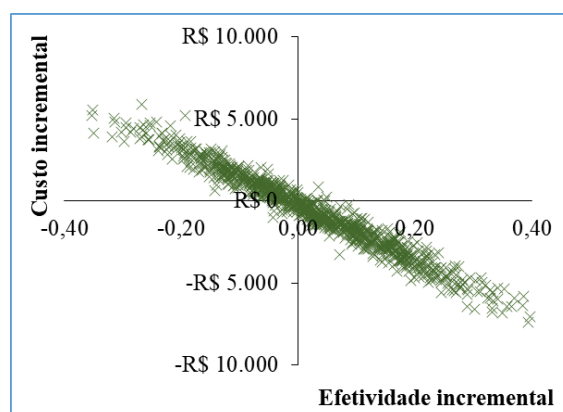


Figura 13. Gráfico de dispersão (HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica ± exame de imagem)

HLA-B27 + avaliação clínica + exame de imagem versus avaliação clínica

Tabela 7. Tabela de razão de custo-efetividade incremental para comparação HLA-B27 + avaliação clínica ± exame de imagem versus avaliação clínica.

Comparadores	Custos	AVAQ
Avaliação clínica	R\$ 28.585,68	8,35
HLA-B27	R\$ 29.945,62	8,38
Incremental	R\$ 1.359,94	0,03
RCEI	-	43.668

AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade.

HLA-B27 + avaliação clínica ± exame de imagem versus avaliação clínica ± exame de imagem

Tabela 8. Tabela de razão de custo-efetividade incremental para comparação HLA-B27 + avaliação clínica ± exame de imagem versus avaliação clínica ± exame de imagem.

Comparadores	Custos	AVAQ
Avaliação clínica	R\$ 30.411,72	8,36
HLA-B27	R\$ 29.945,62	8,38
Incremental	R\$ 466,10	0,02
RCEI	-	Dominante

AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade.

Análise de cenário complementar

Foi realizada uma análise de cenário considerando apenas o modelo de árvore de decisão. Nessa análise foram considerados apenas os dados relacionados à acurácia, os custos dos procedimentos e como desfecho de efetividade a proporção de pacientes diagnosticados corretamente (proporção de verdadeiros positivos e negativos).

Na comparação entre HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica, o primeiro foi associado a um maior número de indivíduos diagnosticados corretamente (efetividade incremental de 0,14) e maior custo (custo incremental de 41 reais), o que resultou em uma RCEI de 298 reais por diagnóstico correto.

Na comparação entre teste HLA-B27 + avaliação clínica versus avaliação clínica ± exame de imagem, HLA-B27 foi associado a um maior número de indivíduos diagnosticados corretamente (efetividade incremental de 0,02) e maior custo (custo incremental de 29 reais), o que resultou em uma RCEI de 1.917 mil por diagnóstico correto.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário com a simulação de incorporação do teste HLA-B27 para pacientes com suspeita diagnóstica de espondiloartrite axial em comparação a alternativas no SUS.

No **cenário atual** foram considerados os critérios de classificação ASAS sem o teste HLA-B27 como alternativa disponível no SUS (PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018), a saber:

- Avaliação clínica ou
- Avaliação clínica + identificação de sacroileíte em exames de imagem – radiografia simples ou ressonância magnética.

O objetivo da avaliação clínica é identificar os seguintes sinais e sintomas: dor nas costas inflamatória; manifestações extra-espinhais como artrite, entesite, uveíte, psoríase, retocolite ulcerativa ou doença de Crohn; boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais, história familiar de espondiloartrite axial; elevação em proteína C reativa ou taxa de sedimentação eritrocitária. No **cenário proposto** foi considerada a manutenção dos critérios de Classificação ASAS com estratégia de avaliação diagnóstica, com e sem teste HLA-B27.

O *market share* do cenário atual foi estabelecido com base em literatura científica (5), dados do DataSUS (Sistema de Informação Ambulatorial - produção ambulatorial, SIA-PA) e opinião de especialista. O *market share* do cenário proposto considerou estas informações e uma simulação de distribuição do teste HLA-B27 de 20% no primeiro ano, chegando a 100% no quinto ano de análise (tabela abaixo).

Tabela 9. Market share.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Avaliação clínica + radiografia ou RMN	100%	100%	100%	100%	100%
Avaliação clínica + radiografia ou RMN + HLA-B27	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto					
Avaliação clínica + radiografia ou RMN	80%	60%	40%	20%	0%
Avaliação clínica + radiografia ou RMN + HLA-B27	20%	40%	60%	80%	100%

Para estimativa da população elegível foi considerada inicialmente demanda aferida. Os dados foram obtidos a partir da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis). Para esta análise, utilizou-se a quantidade de usuários novos em uso de medicamentos para o tratamento da Espondilite Ancilosante por ano (2017 a 2022). Para os demais anos da análise (2023 a 2027), o número de pacientes foi calculado com base na tendência de usuários estimados a partir desses dados disponíveis, que virou em torno de 7 a 9 mil novos usuários por ano.

Além disso, foi considerada a positividade da doença na avaliação diagnóstica identificada nos 29 estudos incluídos no PTC. Para isso foi considerado que a cada 2 indivíduos avaliados para espondiloartrite axial, 1 seria positivo; em outras palavras, o dobro dos indivíduos com diagnóstico (prevalência) é alvo de avaliação diagnóstica (+100%; mín 90%; máx 110%). Por fim,

subtraiu-se a proporção de 63% que teria resultado positivo já com a realização apenas da avaliação clínica e exame de imagem.

Tabela 10. Estimativa da população elegível.

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Indivíduos com espondiloartrite axial	7.779	8.099	8.592	8.983	9.387
Indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial	15.557	16.197	17.183	17.966	18.774
Indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial e negativos ou inconclusivo com exame de imagem + avaliação clínica	5.748	5.984	6.349	6.638	6.937

O modelo considerou apenas custos diretos referentes aos procedimentos diagnósticos, os quais estão expostos nas Tabelas 3 e 4.

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que a incorporação do teste HLA-B27 no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 639 mil no primeiro ano, chegando a R\$ 770 mil no quinto ano de análise.

Tabela 11. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)

<i>Resultado AIO</i>	<i>Ano 1</i>	<i>Ano 2</i>	<i>Ano 3</i>	<i>Ano 4</i>	<i>Ano 5</i>
<i>Cenário atual</i>	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
<i>Cenário proposto</i>	R\$ 638.632,44	R\$ 664.902,77	R\$ 705.378,79	R\$ 737.484,60	R\$ 770.687,36
<i>Impacto orçamentário</i>	R\$ 638.632,44	R\$ 664.902,77	R\$ 705.378,79	R\$ 737.484,60	R\$ 770.687,36

8 ACEITABILIDADE

O teste HLA-B27 é realizado a partir de coleta de sangue total, o qual é armazenado em tubos de coleta contendo, por exemplo, EDTA. Portanto, o método é semelhante a diversos exames disponíveis no SUS e de ampla aceitação por pacientes e profissionais de saúde. Além disso, o teste HLA-B27, se incorporado, não será condição exclusiva para diagnóstico da espondiloartrite axial e acesso a tratamentos, o que poderia inviabilizar o princípio de equidade no SUS. Pelo contrário, o teste tem por objetivo ampliar o acesso ao diagnóstico correto, uma vez que os critérios de classificação ASAS consideram diagnóstico de EpA quando há o cumprimento de múltiplos critérios, em situação de e/ou, dentre eles a presença do antígeno HLA-B27.

9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Os produtos com registro vigente na Anvisa requerem que o armazenamento seja feito em temperatura específica (por exemplo, entre -25°C e -15°C) e protegidos de luz solar.

Além disso, outros materiais/equipamentos não fornecidos nos Kits são necessários para realização dos testes, como termociclador para PCR em Tempo Real ou citômetro de fluxo, e tubos, centrífuga, cabine de fluxo laminar, agitador, incubadoras.

10 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em um documento intitulado “*Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management*”, publicado em 2017, apresenta as seguintes recomendações (34):

- Para suspeita de espondiloartrite axial em centro não especializado: realizar o teste HLA-B27 caso o indivíduo apresente 3 características da doença (dor lombar que começou antes dos 35 anos de idade; acordar durante a segunda metade da noite por causa dos sintomas; dor nos glúteos; melhora dos sintomas com movimento; melhora dentro de 48 horas após tomar anti-inflamatórios não esteróides (AINEs); parente de primeiro grau com espondiloartrite; artrite atual ou passada; entesite atual ou passada; psoríase atual ou passada).
- Para suspeita de espondiloartrite axial em centro especializado: aplicar critérios diagnósticos *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS), modificado Nova Iorque, Berlim ou Roma.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) apresentou um documento desenvolvido em 2021 cuja finalidade era responder a seguinte questão: “Qual é a acurácia diagnóstica, efetividade clínica e recomendações de uso do teste HLA-B27 para a detecção de espondiloartrites em pacientes com dor lombar e nenhum outro sintoma (dor lombar inflamatória ≥ 3 meses de duração, com idade de início < 45 anos, sinovite periférica, entesite, dactilite, psoríase ou uveíte)?” (35). O documento reportou que nenhuma avaliação de tecnologia de saúde, revisão sistemática, ensaio clínico randomizado ou outros estudos não randomizados foram identificados em relação à acurácia diagnóstica ou efetividade clínica do teste HLA-B27 para a população-alvo. Destaca-se que além da restrição da população apenas com dor lombar e sem qualquer outro sintoma, foi feita uma maior restrição para o comparador (“outros testes, realizados quando os sintomas estivessem presentes”).

Além disso, não foram encontradas avaliações de teste HLA-B27 para população diagnosticada com espondiloartrite axial e indicação de avaliação prognóstica.

11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar demais dispositivos usados para a detecção do antígeno HLA-B27 em indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial.

A busca foi realizada nos dias 22/11/2023 e 23/11/2023, utilizando-se as bases de dados Clinical Trials e Cortellis.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: "Spondylitis, Ankylosing" OR "Axial Spondyloarthritis" OR "Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis" e "HLA-B7 Antigen" OR "HLA B7 Antigen"

Filtros utilizados:

- a- Clinical Trials
 - I.Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;
 - II.Study Type: Interventional (Clinical Trials), Observational;
 - III.Study Phase: Phase 2, 3, 4 e de fase não aplicável.
- b- Cortellis
 - I.Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;
 - II.Phase: Phase 2, 3, 4 e de fase não aplicável.

As pesquisas nas bases de dados não apresentaram resultados para novos dispositivos capazes de realizar a detecção do antígeno HLA-B27 em procedimentos de análises laboratoriais por outros métodos.

Referências Bibliográficas da seção e MHT

- a) Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento de Horizonte Tecnológico em Saúde: Brasil, Avanços e Desafios. https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/monitoramento_horizonte_tecnologico_Brasil_avancos_desafios.pdf. Acesso em 22 de novembro de 2023.
- b) CLARIVATE analytics CORTELLIS, 2023. Disponível em: <<https://www.cortellis.com>>. Acesso em 22 de novembro de 2023.
- c) ClinicalTrials.gov. Database, 2021. Disponível em: <<https://www.clinicaltrials.gov/>>. Acesso em 23 de novembro de 2023.

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para avaliação da acurácia diagnóstica, foram incluídos 29 estudos, a maioria desses conduzidos em países europeus. O conjunto de evidência em geral possibilitou a comparação da sensibilidade e especificidade de HLA-B27 versus os critérios de diagnóstico ASAS ou Nova Iorque modificado. HLA-B27 foi associado a sensibilidade e especificidade elevadas. A partir da síntese quantitativa e meta-análises, estimou-se que a sensibilidade de HLA-B27 foi de 68% (IC95%: 67-69%), enquanto a especificidade foi de 88% (IC95%: 87-88%). A área sob a curva sROC foi de 0,869.

Além disso, o valor preditivo positivo do teste foi em média de 0,71 (\pm 0,21), enquanto o valor preditivo negativo foi em média de 0,74 (\pm 0,20); a razão de verossimilhança positiva e negativa foram de 4,85 (IC95% 3,83-6,14) e 0,36 (IC95% 0,29-0,45), respectivamente.

Foram realizadas análises de subgrupo considerando os diferentes comparadores: 1) em relação aos critérios de diagnóstico ASAS, a sensibilidade estimada de HLA-B27 foi de 67% (IC95%: 65-69%), e a especificidade foi de 92% (IC95%: 91-92%), 2) em relação aos critérios de diagnóstico Nova Iorque modificado, a sensibilidade estimada de HLA-B27 foi de 85% (IC95%: 83-87%), e a especificidade foi de 83% (IC95%: 81-85%).

A partir da análise de dois estudos (28,29), observou-se que a associação de HLA-B27 e parâmetros clínicos ainda possibilitou o alcance de uma sensibilidade e especificidade comparável ou maior do que a combinação de exame de imagem (RMN ou radiografia) e avaliação clínica ou apenas avaliação clínica.

No geral, estes estudos foram classificados como alto ou incerto risco de viés, especialmente no domínio “seleção dos pacientes” devido à ausência de informação sobre o processo ou por uso de amostra não randomizada/consecutiva. Por esse e outros motivos, a evidência para os desfechos primários (sensibilidade e especificidade) foi classificada como “muito baixa”, e, portanto, associada a um alto grau de incerteza quando se avalia a capacidade de diagnosticar corretamente um maior número de indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial (desfechos de sensibilidade e especificidade).

Além disso, com base nos resultados obtidos na análise econômica, observou-se que na comparação apenas com a avaliação clínica, HLA-B27 + avaliação clínica obteve resultado próximo de ser considerado custo-efetivo na análise principal, considerando o limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ recomendado pela Conitec. Além disso, apresentou RCEI de 298 reais por diagnóstico correto incremental.

Na comparação com a avaliação clínica \pm exame de imagem, HLA-B27 + avaliação clínica obteve resultado considerado dominante na análise principal (menor custo e maior efetividade), e foi considerado custo-efetivo na análise de cenário considerando como desfecho o diagnóstico correto (RCEI de 2 mil reais por diagnóstico correto).

Entretanto, as análises de sensibilidade indicaram a presença de incertezas no modelo, especialmente em relação às variáveis relacionadas com a acurácia diagnóstica.

Com base nos resultados obtidos na análise de impacto orçamentário (AIO), observou-se que a incorporação de HLA-B27 no SUS para indicação proposta teria como resultado um incremento de custos de R\$ 638 mil no primeiro ano, chegando a R\$ 770 mil no quinto ano de análise.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 17ª Reunião extraordinária da Conitec, realizada no dia 08 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, que apresentem critérios clínicos da doença e que não apresentem alterações nos exames de imagem.

14 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 68 ficou aberta entre 29 de dezembro de 2023 e 17 janeiro de 2024. Foram recebidas 95, contribuições, sendo 32 de experiência ou opinião e 63 técnico-científicas. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de experiência é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e a contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) a análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultaspublicas/encerradas>).

14.1 Contribuições de experiência ou opinião

Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 68/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Síntese dos Resultados

A Consulta Pública nº 68/2023 ficou aberta no período de 26/07/2023 a 14/08/2023 e recebeu 32 contribuições de experiência e opinião. Entre os participantes, o segmento que apresentou o maior número de participações foi o de pacientes, com 63%, seguido pelo de profissionais de saúde, com 18%. Familiares, amigos ou cuidador de pacientes contabilizaram 6% das participações, assim como os interessados no tema (6%). Por fim, as contribuições de organizações da sociedade civil representaram 3% das contribuições. Em relação às características dos participantes, a maioria se identificou como mulher cisgênero (72%), com faixa etária entre 40 e 59 anos (50%), autodeclarados como brancos (63%) e residentes na região Sudeste do país (59%) (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Caracterização dos respondentes do formulário de experiência e opinião da CP nº 68/2023.

Características	n (32)	%
Gênero		
Mulher cisgênero	23	72
Homem cisgênero	7	22
Outros	2	6
Faixa etária		
18 a 24 anos	1	3
25 a 39 anos	13	41
40 a 59 anos	16	50
60 anos ou mais	2	6
Cor ou etnia		
Branco	20	63
Pardo	10	31
Preto	2	6
Amarelo	0	0
Indígena	0	0
Regiões brasileiras		
Sul	8	25
Sudeste	19	59

Características	n (32)	%
Centro-Oeste	2	6
Norte	0	0
Nordeste	3	9

Fonte: CP nº 68/2023, Conitec.

A análise das contribuições de experiência e opinião da CP nº 68/2023 seguiu a estrutura do formulário, compreendendo três eixos temáticos, a saber: 1) opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) experiência com o procedimento em avaliação; e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

No eixo temático “Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec”, 97% dos participantes concordaram com a recomendação preliminar da Comissão e se posicionaram favoravelmente à incorporação, ao SUS, do teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial e para avaliação prognóstica. Apenas um participante (3%), identificado como paciente, foi desfavorável à incorporação, destacando que este procedimento teria um público-alvo restrito, tendo em vista que nem todos os pacientes com a condição de saúde em questão têm resultado positivo para HLA-B27.

Em relação às contribuições favoráveis à incorporação, os argumentos se concentraram nos benefícios do teste HLA-B27 para reduzir o tempo de diagnóstico e, com isso, gerar acesso em tempo oportuno ao tratamento, favorecendo intervenções direcionadas para esta condição de saúde e o controle da doença, assim como impactando positivamente na qualidade de vida das pessoas com espondiloartrite axial. Ademais, os participantes destacaram a acurácia do teste e a redução dos custos com o diagnóstico e tratamento; além da possibilidade de acesso à tecnologia em avaliação com a sua incorporação ao SUS (Quadro 5).

Quadro 6 - Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec acerca da tecnologia avaliada, presentes na CP nº 68/2023.

Argumentos em relação à incorporação da tecnologia		Trechos ilustrativos de contribuições	
Desfavorável	Público-alvo restrito	“A maioria dos brasileiros com a doença não tem HLB-27 positivo. ” (Paciente)	
Favorável	Redução do tempo de diagnóstico	“Há uma grande dificuldade de se diagnosticar as espondiloartrites. A determinação da presença do antígeno HLA-B27 é muito relevante para abreviar esse diagnóstico, o que levaria à redução no tempo de diagnóstico. ” (Profissional de saúde)	
		Acesso oportuno ao tratamento	“A média para confirmar o diagnóstico é de 7 anos. Com o exame diminui muito este tempo e possibilita o tratamento precoce, da mesma forma as sequelas e os tratamentos relacionados a espondiloartrite axial” (Paciente)

			Intervenções direcionadas	“A presença do HLA-B27 está associada a um aumento significativo no risco de desenvolver espondiloartrite, especialmente na espondilite anquilosante. A identificação desse marcador genético desencadeia uma abordagem mais precisa na avaliação de pacientes com suspeita da condição, influenciando as decisões clínicas e proporcionando uma intervenção terapêutica mais direcionada. ” (Profissional de saúde)
			Controle da doença	“[...] a identificação mais rápida desses pacientes permite a escolha de tratamento que possa controlar os dois quadros inflamatórios antes do desenvolvimento de complicações.” (Profissional de saúde)
			Impacto na qualidade de vida	“Um diagnóstico cedo pode mudar a qualidade de vida de quem é autoimune.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Favorável	Acurácia do teste	“É importante para detectar a Espondiloartrite Axial. É mais uma maneira de chegar no diagnóstico correto e precoce.” (Paciente) “ Facilitará o diagnóstico da Espondilite Axial, pois a mesma é muitas vezes confundida com "mal jeito" na coluna.” (Paciente)		
	Redução de custo	Diagnóstico	“[...]Podendo a espondiloartrite axial ser diagnóstica precocemente, e seu monitoramento facilitado, poderemos certamente economizar com medicamentos, cirurgias e exames de imagem. ” (Organização da Sociedade Civil)	
		Tratamento		
	Acesso à tecnologia	“ Muitas prefeituras e unidades de saúde não realizam o exame em questão , e é algo extremamente importante, pois o exame faz parte do fechamento do diagnóstico do paciente, então deveria ser de competência do SUS incorporar esse exame.” (Paciente)		

Fonte: CP nº 68/2023, Conitec. Grifo nosso.

O segundo eixo temático compreendeu a “Experiência com o procedimento em avaliação”. Entre os participantes, cerca de 88% afirmaram ter experiência com o teste HLA-B27, sendo, em sua maioria, pacientes. Sobre os efeitos positivos, os participantes pontuaram que este procedimento contribui para confirmação diagnóstica e, com isso, auxilia o início do tratamento e a avaliação do prognóstico. Além disso, também destacaram, como benefício, o fato de ser um exame não invasivo. Em relação aos efeitos negativos e dificuldades, ressaltaram o custo elevado do exame e a dificuldade de acesso. Cabe destacar que, nesta categoria, alguns participantes não identificaram efeitos negativos e dificuldades do procedimento em avaliação.

Quadro 7 - Trechos ilustrativos de opiniões e experiência sobre os efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada, presentes na CP nº 68/2023

Argumentos em relação aos efeitos da tecnologia		Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos positivos/facilidades	Confirmação diagnóstica	“O exame deu positivo o que contribuiu muito para o diagnóstico .” (Paciente)	
		“O teste em questão foi determinante para chegar ao meu diagnóstico de EA, visto que até então era tratado como fibromialgia.” (Paciente)	
		Início do tratamento	“Com o diagnóstico de EA inicie o meu tratamento .” (Paciente)
		Avaliação do prognóstico	“Exame para avaliação de prognóstico de uma doença que deixa sequelas irreversíveis.” (Profissional de saúde)
	Exame não invasivo	“ Exame não invasivo e que pode ser solicitado em conjunto com outros que seriam necessários ao acompanhamento do paciente.” (Profissional de Saúde)	
Efeitos negativos/dificuldades	Custo elevado	“Fiz o teste de HLA-B27 pela rede particular e seu custo é elevado para os brasileiros.” (Paciente)	
	Dificuldade de acesso	“Grande burocrática mesmo na rede particular .” (Paciente)	

Fonte: CP nº 68/2023, Conitec. Grifo nosso.

O terceiro eixo temático refere-se à “Experiência com outras tecnologias” para a condição de saúde em questão. Entre os participantes, 73% responderam afirmativamente esta questão. Entre os procedimentos mencionados, destacaram-se os exames de imagem, tais como o raio-X e a ressonância magnética, e os exames de sangue e/ou laboratoriais. Alguns participantes citaram apenas “exames”, sem especificar. Sobre os efeitos positivos desses procedimentos apontados pelos participantes, destacam-se: a contribuição para identificar processos inflamatórios e para concluir o diagnóstico e, conseqüentemente, dar início ao tratamento, com melhoras na qualidade de vida. Em relação aos aspectos negativos, pontuaram: dificuldade para fechar o diagnóstico e de avaliação dos achados, bem como o tempo de espera e a dificuldade de acesso (**Quadro 7**). Além desses procedimentos, também foram mencionadas tecnologias para o tratamento para espondiloartrite axial, tais como os imunobiológicos e os imunossupressores. Outros participantes ainda sinalizaram que não há um teste substituto para o HLA-B27 e, portanto, não teriam como responder esta pergunta.

Quadro 8 - Trechos ilustrativos das contribuições acerca da experiência com outras tecnologias, presentes na CP nº 68/2023.

Argumentos em relação à experiência dos participantes com outras tecnologias		Trechos ilustrativos de contribuições	
Efeitos positivos	Identificar processos inflamatórios	“Possibilita o diagnóstico de danos associados à sacroileíte no mesmo exame.” (Profissional de saúde)	
	Concluir diagnóstico o	“Diagnóstico.” (Paciente)	
		Tratamento correto	“Além do diagnóstico correto podemos começar o tratamento correto e uma melhor qualidade de vida.” (Paciente)
		Qualidade de vida	
Efeitos negativos	Não fechar diagnóstico o	“Mesmo com ressonância magnética da cervical evidenciando que tinha algo errado na coluna, não chegava ao diagnóstico correto.” (Paciente)	
	Dificuldade de avaliação	Dificuldade de acesso e de avaliação adequada dos achados do método de imagem. (Profissional de saúde)	
	Tempo de espera	“Necessidade de exames de imagens de alto custo, como a ressonância magnética e grande períodos de espera para realizar o exame, podendo chegar até a 5 anos em algumas regiões do Brasil.” (Organização da Sociedade Civil)	
	Dificuldade de acesso	“Não ter ao Sus” (Cuidador ou responsável)	

Fonte: CP nº 68/2023, Conitec. Grifo nosso.

Em síntese, os participantes, em sua maioria, concordaram com a recomendação preliminar da Conitec e se manifestaram favoravelmente à incorporação do teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial e para avaliação prognóstica. Entre os argumentos, pontuaram a acurácia do teste, os benefícios do procedimento para reduzir o tempo de diagnóstico, impactando positivamente no tratamento da condição de saúde em questão, além da sua contribuição para reduzir custos e para garantir acesso à tecnologia. Aqueles com experiência no referido teste pontuaram, como benefícios da tecnologia em avaliação, a confirmação diagnóstica, auxiliando na definição do tratamento e na avaliação do prognóstico, além do fato de se tratar de um exame não invasivo. Como aspectos negativos, ressaltaram o custo elevado e a dificuldade de acesso.

Por fim, considerando a experiência com outras tecnologias, os participantes citaram principalmente os seguintes exames de imagem: ressonância magnética e raio-X. Entre os efeitos positivos, apontaram que estas contribuíram para identificar processos inflamatórios e para concluir o diagnóstico e iniciar o tratamento. Quanto aos seus aspectos negativos, foram citados a dificuldade para fechar o diagnóstico, para avaliar os achados, como também o tempo de espera e a dificuldade de acesso dessas outras tecnologias.

Uma síntese com as contribuições por eixo temático é apresentada na **Figura 14**.

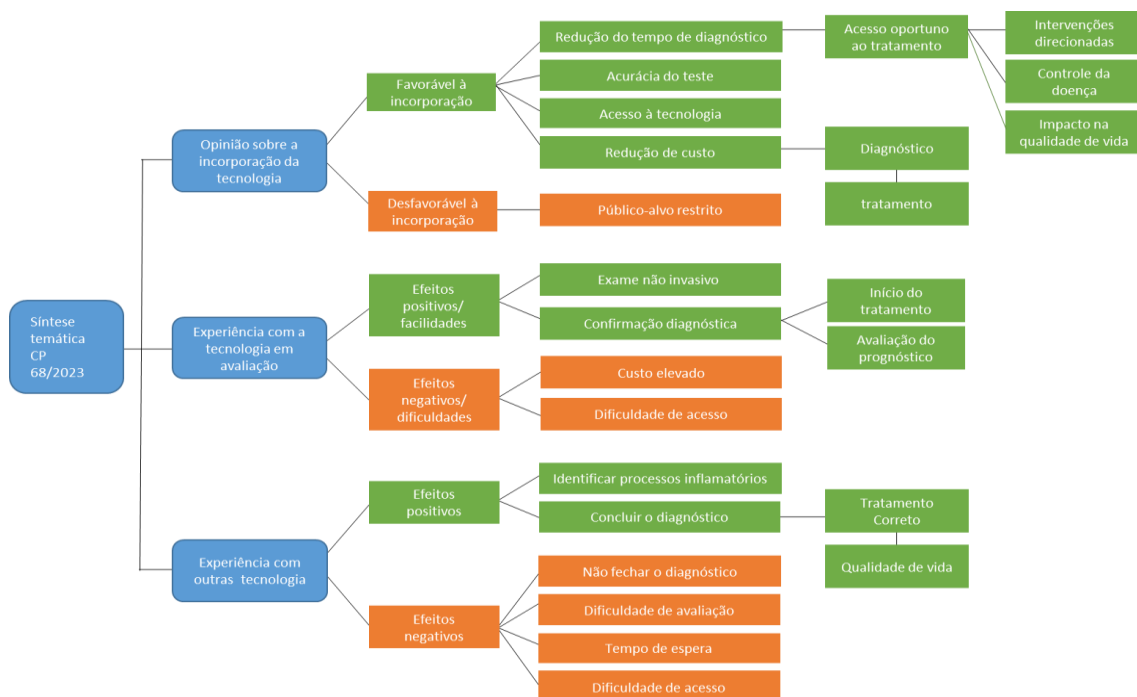


Figura 14 - Síntese temática das contribuições de experiência e opinião referente a CP 68/2023.

14.2 Contribuições técnico-científicas

Algumas das características do perfil dos participantes estão descritas a seguir:

- Média de idade: 43 anos;
- Autodeclaração de cor e etnia: 91% (n=31) se declararam como brancos e 9% (n=3) pardos;
- Sexo: 58% (n=20) como mulheres cisgênero e 42% (n=14) homens cisgênero;
- Contribuição como: 58% (n=20) profissionais da saúde, 20% (n=7) pacientes, 17% (n=6) interessados no tema, e 3% (n=1) familiar, amigo ou cuidador de paciente;
- 50% (n=17) souberam da consulta pública pelas redes sociais, 35% (n=12) através de amigos, colegas ou profissionais de trabalho, e 14% (n=5) por meio de associação/entidade de classe.

Todas as 34 contribuições técnico-científicas expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Dentre os principais relatos apresentados no campo “descreva a sua contribuição” estão:

- A importância do exame para o diagnóstico precoce da espondiloartrite e prognóstico;
- A realização do exame poderia evitar a piora da condição clínica do paciente e consequente sequelas;
- Permite uma melhor abordagem na tomada de decisão do manejo clínico;
- Redução de gastos com outros exames por ser feito uma única vez e com reabilitação e sequelas futuras;
- Possibilidade de um maior acesso ao procedimento para a população, em especial a de baixa renda.

Algumas contribuições também foram feitas no campo “evidências clínicas”, as quais sugeriram:

- As evidências científicas confirmam a importância da determinação do marcador HLA-B27 no diagnóstico e prognóstico das espondiloartrite;
- O exame possui alta especificidade na população brasileira (prevalência do HLA-B27 em <5% da população saudável) e alta prevalência em pacientes com espondilite (média de 75%);
- O teste já é utilizado no critério classificatório do ASAS 2009 e na prática clínica para diagnóstico de espondiloartrite axial;
- Maior celeridade e confiabilidade do teste para detectar a doença.

Contribuições adicionais foram feitas também nos demais campos (“avaliação econômica”, “análise de impacto orçamentário” e “Contribuição além dos aspectos citados”), as quais indicaram:

- O exame possui um custo-benefício importante para agilizar a confirmação diagnóstica e evitar a evolução da doença sem controle e maiores sequelas/gastos com a doença, além de perda de capacidade produtiva (medicamentos, internações e afastamento médico);
- Economia de recursos com a não realização de outros exames (por exemplo, ressonância magnética), além de não necessitar de repetição por ser marcador genético;
- Falta de acesso ao exame para parte da população e consequente atraso no diagnóstico.
- Impacto orçamentário baixo frente aos benefícios.

Não foram identificadas contribuições técnico-científicas que fundamentassem a necessidade de análises adicionais de evidência clínica, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário.

15 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 127ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. O Comitê concluiu que o teste aumenta a acurácia quando associado a outras estratégias diagnósticas, com o potencial de ser custo-efetivo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 888/2024.

16 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 18, DE 18 DE ABRIL DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.179229/2023-00.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de detecção de HLA-B27 para indivíduos com suspeita de espondiloartrite axial, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.


Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. PORTARIA CONJUNTA N° 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018. Aprova o Protoc Clínico e Diretrizes Ter da Espondilite Ancilosante. 2018;
2. BMJ Best Practice. Espondilite Anquilosante.
3. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Jun;20(3):451–71.
4. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2008 Jul;67(7):955–9.
5. Azevedo VF, Rossetto CN, Lorencetti PG, Tramontin MY, Fornazari B, Araújo D V. Indirect and direct costs of treating patients with ankylosing spondylitis in the Brazilian public health system. Rev Bras Reumatol. 2016;56(2):131–7.
6. Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. Rheumatology (Oxford). 2017 Feb;56(2):313–6.
7. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599–613.
8. Yu DTTA. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984 Apr;27(4):361–8.
10. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018 Mar;30(2):137–43.
11. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. Curr Rheumatol Rep. 2008 Oct;10(5):371–8.
12. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Espondiloartrites: cartilha para pacientes. Comissão de espondiloartrites. 2019.
13. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Sep;68(9):1320–31.
14. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 1998 Nov;24(4):663–76, vii.
15. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. Vol. 34, British journal of rheumatology. England; 1995. p. 301–3.
16. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 2001 Jul;13(4):265–72.
17. Gehlen M, Regis KC, Skare TL. Demographic, clinical, laboratory and treatment characteristics of spondyloarthritis patients with and without acute anterior uveitis. Sao Paulo Med J. 2012;130(3):141–4.

18. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):287–8.
19. Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MHS, Persoli L, Coimbra IB, et al. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. Vol. 30, *The Journal of rheumatology*. Canada; 2003. p. 2512.
20. Skare TL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Ethnic influence in clinical and functional measures of Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):141–7.
21. Ribeiro SLE, de Campos APB, Palominos PE, Bortoluzzo AB, da Costa MAC, de Oliveira Ribeiro T, et al. Different ethnic background is associated with distinct clinical profiles in the spondyloarthritis in the North and South of Brazil. *Clin Rheumatol*. 2018/02/06. 2019;38(1):195–203.
22. Costa IP da, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB da, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Avaliação do desempenho do BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) numa coorte brasileira de 1.492 pacientes com espondiloartrites: dados do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE). Vol. 55, *Revista Brasileira de Reumatologia*. scielo ; 2015.
23. de Carvalho HMS, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):687–95.
24. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3):351–7.
25. ICISMEP - Instituição de Cooperação Intermunicipal do Médio Paraopeba. TABELA DE SERVIÇOS DE SAÚDE EXECUTADOS NAS UNIDADES ICISMEP. 2022. Available from: <https://icismep.mg.gov.br/wp-content/uploads/2022/08/TABELA-GERAL-DE-PROCEDIMENTOS-COM-DESCONTO-AGOSTO-DE-2022.pdf>
26. CISCENOP - Consórcio Púb Interm de Saúde do Centro. Tabelas de Valores de Procedimentos. 2019.
27. Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema. 2022.
28. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83.
29. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770–6.
30. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 Jun 1;122:142–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.12.021>
31. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Santesso N, Bossuyt PM, Steingart KR, et al. GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2019 Jul 1;111:69–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.02.003>
32. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeftang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2020 Jun;122:129–41.
33. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University

- 
- and Evidence Prime, 2022. Available from gradepror.org.
34. National Institute for Health and Care Excellence . Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management.2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/chapter/Recommendations>
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Human Leukocyte Antigen B27 for the Detection of Spondyloarthropathy. 2021. Available from: <https://www.cadth.ca/human-leukocyte-antigen-b27-detection-spondyloarthropathy>



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136