

Relatório de **recomendação**

Novembro / 2020

PROCEDIMENTO

Teste de fluxo lateral para detecção de Lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS

Brasília – DF

2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise crítica

Thales Brendon Castano Silva - – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Gustavo Luís Meffe Andreoli – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alere Determine™ S LAMTB LAM AG TEST.	10
Figura 2. Classificação do ensaio Determine TB AG.....	11

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	16
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia PICO apresentada pelo demandante.	13
Tabela 2. Sumário das evidências.....	15
Tabela 3. Estimativa de custos dos comparadores.....	16
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental pelo método epidemiológico.....	18
Tabela 5. Impacto orçamentário incremental pelo método de demanda aferida.....	18

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	10
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	13
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	14
7.1	Precisão geral do LF-LAM em comparação com um padrão de referência microbiológico.....	14
7.2	Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ menor ou igual a 100 células/mm ³ (grau 1).	15
7.3	Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ menor ou igual a 100 células/mm ³ (grau 2).	15
7.4	Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ maior que 100 células/mm ³ (grau 1).	15
7.5	Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ maior que 100 células/mm ³ (grau 2).	16
7.6	Sumário das evidências.....	16
8.	CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	17
8.1	Avaliação Econômica	17
8.2	Análise de Impacto Orçamentário	18
9.	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	20
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	22
12.	REFERÊNCIAS	23
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	24
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	47
	ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	57

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação para incorporação no SUS do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS (PVHIV), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS. Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste LF-LAM, para o diagnóstico de TB ativa em PVHIV, na perspectiva do SUS.

Considerando que o diagnóstico precoce é fundamental para tratamento oportuno da TB e diminuição da morbimortalidade de PVHIV, faz-se necessária a utilização de métodos que forneçam resultados mais rápidos e oportunos como o LF-LAM.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF – LAM)

Indicação: Diagnóstico de TB ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS.

Demandante: Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas – CGDR/DCCI/SVS/MS.

Introdução: As PVHIV estão mais propensas a desenvolver TB quando comparadas a população geral. Embora tenha havido um aumento das notificações de TB associada ao HIV nos últimos anos, em 2016, elas corresponderam apenas a 46% do total estimado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), evidenciando as lacunas que ainda existem na detecção, tratamento e acompanhamento adequado dessas pessoas. Testes rápidos baseados na detecção do antígeno lipoarabinomanano micobacteriano (LAM) na urina surgiram como possíveis alternativas para rastreamento e diagnóstico durante atendimento de PVHIV com suspeita de TB por ser mais fácil coletar e armazenar a urina, reduzir os riscos de infecção associados à coleta de escarro e com liberação rápida de resultados.

Pergunta: O uso do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF – LAM) é eficaz e preciso no diagnóstico de TB ativa em adultos HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

Evidências científicas: Foram incluídos para análise 16 (dezesesseis) estudos, sendo 11 (onze) do tipo coortes e 5 (cinco) transversais. A avaliação das evidências mostrou aumento da sensibilidade do LF-LAM nos pacientes mais doentes, principalmente entre os pacientes com baixa contagem de CD4+. A sensibilidade e especificidade combinadas de LF-LAM em pacientes com limiares de CD4+ ≤ 100 células/ μ L foram de 55,4% e 87%, respectivamente. As sensibilidades e especificidades combinadas de LF-LAM na população HIV positiva geral, graus 1 e 2 foram 43,6%, 88,2%, 41,9% e 92%, respectivamente.

Evidências econômicas: Um modelo de árvore de Markov foi adaptado para analisar a razão de custo-efetividade (ICER) do LF-LAM em relação as alternativas para diagnóstico de TB em PVHIV. Observamos que o ICER por DALY salvo usando os testes TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB versus o protocolo padrão foram de R\$4.905,04 e R\$2.815,92.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental (IOI) calculado pelo método epidemiológico estimou um gasto de R\$2,5 milhões no primeiro ano e de R\$ 4,8 milhões no quinto ano de incorporação do LF-LAM, enquanto que pelo método de demanda aferida observamos uma estimativa de custos que variou de R\$ 230 mil a R\$ 337 mil no horizonte de cinco anos de análise (2021-2025).

Recomendações internacionais: A Organização Mundial da Saúde (OMS) aconselha que o LAM só deve ser usado em PVHIV com sintomas sugestivos de TB pulmonar e/ou extrapulmonar, com CD4+ < 100 células/mm³ ou naqueles gravemente doentes se a contagem de células CD4+ não estiver disponível.

Considerações gerais: Dada a necessidade de rápida exclusão de TB nesse subgrupo de pacientes (PVHIV) devido ao alto risco de mortalidade e ao fato de o LF-LAM não exigir a coleta de escarro, recomendações internacionais sugerem que esse subgrupo de pacientes possa se beneficiar dos testes de LF-LAM.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de novembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de TB ativa em PVHIV. De acordo com o relatório apresentado, o LF-LAM foi mais custo-efetivo quando comparado com o TRM-TB. Também foi pontuado que a parte logística, em caso de incorporação, seria realizada

de forma centralizada, e que a rede laboratorial em que os testes seriam empregados é aquela atualmente disponível para atendimento de pacientes com HIV/AIDS. Já a capacitação dos profissionais que realizarão o teste seria feita pelo MS, por meio do TELELAB. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

A TB, doença infecciosa de evolução crônica, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e transmitida por meio de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro, de indivíduos com tuberculose pulmonar ou laringea é uma das condições de maior impacto na mortalidade de PVHIV e entre as causas relacionadas está o difícil diagnóstico devido as manifestações incomuns e formas paucibacilares da doença. Essas pessoas têm 28 vezes mais risco de desenvolver TB que a população em geral, e muitas vezes, recebem o diagnóstico da infecção pelo HIV durante a investigação/confirmação da TB (1). O grau de imunocomprometimento dessas pessoas influencia nos achados clínicos, ocasionando um atraso no diagnóstico da TB e no início do tratamento, levando a uma maior letalidade nessa população (2). Em 2019, dados preliminares mostram que 76,1% dos 73.864 casos novos de TB conheciam seu *status* para a infecção pelo HIV, sendo que 8,4% dos casos novos de TB foram positivos para HIV (3).

Além disso, a TB é a principal causa de óbitos na PVHIV por infecção definida, só em 2018 cerca de 19,1% dos casos de coinfeção evoluíram para óbito, o que equivale a 208% a mais de óbitos quando comparado às pessoas com TB sem coinfeção. Esses dados evidenciam problemas relacionados ao acesso ao diagnóstico precoce da TB nessa população, uma vez que para o atingimento de desfechos favoráveis, torna-se essencial a implementação de estratégias que visem o diagnóstico precoce e conseqüentemente o tratamento oportuno das pessoas acometidas pela TB (4,5).

Devido ao risco aumentado de contaminação por TB, em toda visita da PVHIV aos serviços de saúde, deve ser questionada a presença de tosse e de febre, sudorese noturna ou emagrecimento, os quais associados ou não à tosse, também podem indicar tuberculose (6).

O método diagnóstico é clínico, bacteriológico, por imagem e histopatológico e deve ser ofertado a toda pessoa com suspeita de TB. Caso o resultado da testagem para HIV seja positivo, a pessoa deve ser encaminhada para os serviços que atendem PVHIV, e que sejam mais próximos de sua residência para dar continuidade ao tratamento da tuberculose e iniciar o tratamento da infecção pelo HIV (6).

Levando em consideração alta morbimortalidade de PVHIV com TB, a disponibilidade limitada de testes e as dificuldades relacionadas à coleta de amostras de escarros, os testes baseados na detecção do LAM na urina foram desenvolvidos como possíveis testes de ponto de atendimento para TB.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Testes baseados na detecção do antígeno lipoarabinomanano micobacteriano (LAM) na urina foram desenvolvidos como possíveis testes rápidos para TB. O teste baseado em urina tem vantagens sobre o teste à base de

escarro porque a urina é fácil de coletar e armazenar, diminuindo os riscos de infecção associado à coleta de escarro. Um antígeno LAM é um lipopolissacarídeo presente nas paredes celulares de micobactérias, que são liberadas a partir de células bacterianas metabolicamente ativas ou degeneradas. LAM parece estar presente predominantemente em pessoas com TB ativa e demonstrou baixa reatividade cruzada com infecções por micobactérias não tuberculosas (7).

O LAM é um alvo diagnóstico atraente, pois o processamento da urina requer medidas limitadas de controle de infecção, a presença de LAM na urina está indiretamente relacionada à resposta imune e seu processo de detecção é passível de plataformas *point of care* (POC) baratas, também chamadas de testes laboratoriais remotos. Devido a sensibilidade abaixo do ideal, os ensaios LAM urinários atuais são considerados inadequados como testes gerais de triagem para TB. Contudo, diferentemente dos métodos tradicionais de diagnóstico da TB, os LAM demonstram uma sensibilidade aprimorada para coinfeção por HIV-TB, que aumenta ainda mais com contagens mais baixas de CD4+.

O teste é realizado manualmente aplicando 60 microlitros (μL) de urina na tira de teste Determine™ TB LAM Ag e incubando em temperatura ambiente por 25 minutos (Figura 1). A tira é então inspecionada a olho nu.

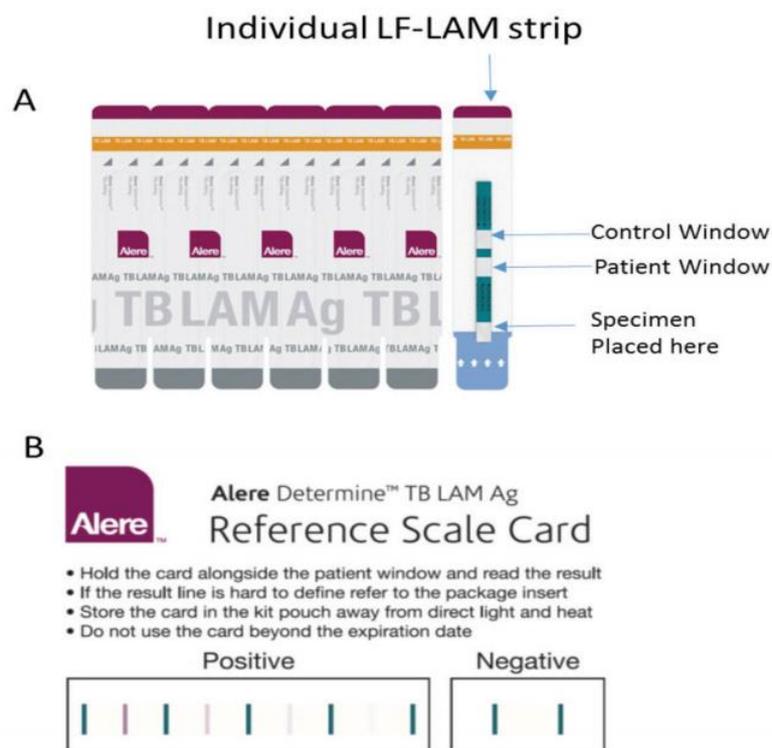


Figura 3. Alere Determine™ S LAMTB LAM AG TEST (8).

Legenda: (A) Teste Alere Determine™ TB LAM Ag. Para o bloco de amostras (bloco branco marcado pelos símbolos de seta) 60 μL de a urina é aplicada e as bandas visualizadas são lidas 25 minutos depois. (B) Cartão de referência que acompanha as tiras de teste 'Classifique' o resultado do teste e determina a positividade.

A intensidade de qualquer banda visível na tira de teste é classificada comparando-a com as intensidades das bandas em um cartão de referência fornecido pelo fabricante. Antes de janeiro de 2014, este cartão de referência incluía cinco bandas (grau 1 representando uma faixa de intensidade muito baixa até grau 5 representando uma faixa de intensidade alta/escura).

Após janeiro de 2014, o fabricante revisou as bandas de referência para conter apenas 4 graus, de modo que a intensidade da banda para o grau 1 correspondesse à intensidade da banda do cartão de referência anterior para o grau 2 (Figura 2).

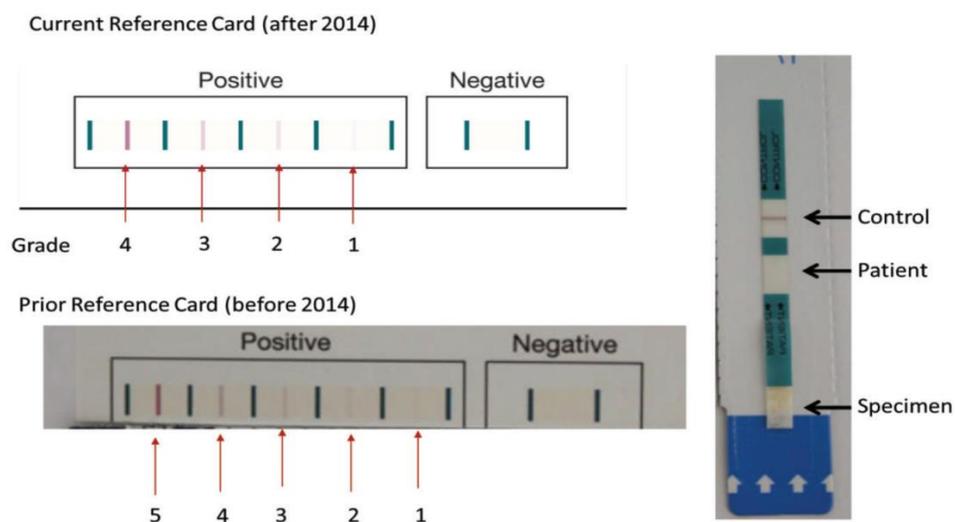


Figura 4. Classificação do ensaio Determine TB LAM AG

Nome comercial: Alere Determine TB LAM Ag (10 cartões x 10 testes: 100 testes; 2 cartões x 10 testes (20 testes e 5 cartões x 5 testes (25 testes)).

Código: 7D2740

Tipo: Produto para saúde

Fabricante: Abbott Diagnostics

Método: Fluxo lateral

Tempo até os resultados: 25 minutos

Condições de armazenamento: 2 a 30°C

Validade: 17 meses

Registro: 10071770748

Tipo de amostra: Urina (não processada)

Conteúdo do Kit: 100, 25 ou 20 unidades de teste, cartão com escala de referência e folheto informativo.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

O diagnóstico de TB em PVHIV é complexo devido a influência do grau de acometimento do sistema imune pela doença de base. A investigação diagnóstica da TB nesse grupo (HIV-TB) é semelhante à investigação na população em geral, entretanto, devido à imunossupressão, os sintomas clássicos observados em pacientes soronegativos podem não estar presentes e resultar em imagens atípicas na radiografia de tórax e demora na cultura da *M. tuberculosis*, levando a microscopia de esfregaço negativa, dificultando e atrasando o diagnóstico e o tratamento da TB. A necessidade do tratamento e diagnóstico em tempo oportuno de ambas as infecções para o paciente com a coinfeção HIV-TB é determinante no prognóstico e na redução dos óbitos (1,9).

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para realizar a busca sistematizada por evidências, a Secretaria-Executiva da Conitec elaborou uma pergunta estruturada na estratégia PICO como descrito abaixo:

Tabela 6. Estratégia PICO apresentada pelo demandante.

P	POPULAÇÃO	Pacientes HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB
I	INTERVENÇÃO	Teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF – LAM)
C	COMPARAÇÃO	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
O	Outcomes - DESFECHOS	Precisão do diagnóstico, refletida nos resultados verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo; tempo para o início do tratamento; mortalidade.
S	Study type - DESENHO DE ESTUDO	Revisão sistemática, Ensaio clínico randomizados e estudos observacionais

Pergunta: O uso do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF – LAM) é eficaz e preciso no diagnóstico de TB ativa em adultos HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

Os detalhes sobre as plataformas de buscas pesquisadas, descritores utilizados nas estratégias de busca, buscas complementares e critérios de seleção são descritos no Anexo 1.

Ao final da seleção, 16 estudos foram incluídos, sendo 5 estudos do tipo transversais e 11 coortes prospectivas.

Foram apresentados os resultados de todos os estudos usando a escala original do fabricante para interpretação do teste, com intensidades de banda graduadas em uma escala de 1 a 5 (do mais claro ao mais escuro). O cartão de referência do fabricante mais recente é classificado em uma escala de 1 a 4, com a intensidade de banda mais leve (grau 1) correspondente à grau anterior 2. Para permitir comparações consistentes, foram mantidas as informações originais dos estudos.

7.1 Precisão geral do LF-LAM em comparação com um padrão de referência microbiológico.

Os resultados representam a sensibilidade e especificidade combinadas de LF - LAM (grau 1 e grau 2 do teste) para diagnóstico de TB em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em relação a um padrão de referência microbiológico.

Na análise levando em consideração o grau 1 do teste, 11 (onze) estudos foram incluídos na meta-análise envolvendo 5.644 participantes PVHIV, sendo 1.572 (30,1%) com TB confirmada por testes microbiológicos. A sensibilidade estimada entre os estudos na meta-análise foi de 43,6% (IC95%; 33,2 - 54,6) e a especificidade de 88,2% (IC95%; 81,7 - 92,6).

Na análise levando em consideração o grau 2 do teste, 9 (nove) estudos foram incluídos na meta-análise envolvendo 3.771 participantes PVHIV, 1.942 (35,0%) com TB. A sensibilidade estimada na meta-análise foi de 41,9% (IC95%; 32 - 52,4) e a especificidade de 92% (IC95%; 85,4 - 95,8).

7.2 Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ menor ou igual a 100 células/mm³ (grau 1).

Seis estudos foram incluídos na análise envolvendo 1.099 PVHIV cujas contagens de CD4 eram menores ou iguais a 100 células/mm³, das quais 409 (37,2%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 24% a 92% e as estimativas de especificidade variaram de 59% a 95%. A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 55,4% (IC95%; 33,1 – 75,7) e a especificidade combinada foi de 87% (IC95%; 77,7 - 92,7).

7.3 Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ menor ou igual a 100 células/mm³ (grau 2).

Cinco estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.076 PVHIV cujas contagens de CD4 eram menores ou iguais a 100 células/mm³, das quais 467 (43,4%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 30% a 59% e as estimativas de especificidade, de 80% a 95%. A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 45,6% (IC95%; 35,5 - 56,0) e a especificidade combinada foi de 90,7% (IC95%; 86,0 - 94,0).

7.4 Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ maior que 100 células/mm³ (grau 1).

Seis estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.336 PVHIV cujas contagens de CD4 eram superiores a 100 células/mm³, das quais 373 (28%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade

variaram de 12% a 47% e as estimativas de especificidade, de 60% a 99%. A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 28,0% (IC95%; 18,3 - 40,0) e a especificidade combinada foi de 89,6% (IC95%; 72,7 - 96,5)

7.5 Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4+ maior que 100 células/mm³ (grau 2).

Quatro estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.301 PVHIV cujas contagens de CD4 maiores que 100 células/mm³, das quais 315 (24,2%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 12% a 33% e as estimativas de especificidade, de 94% a 99%.

7.6 Sumário das evidências

Tabela 7. Sumário das evidências.

CD4	Estudos (n total)	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)
CD4 > 100 (grau 2).	4 (1301)	12 a 33%*	94 a 99%*
CD4 ≤ 100 (grau 2).	5 (1076)	45,6% (35,5 – 56,0)	90,7% (86,0 – 94,0)
CD4 > 100 (grau 1).	6 (1336)	28,0% (18,3 – 40,0)	89,6% (72,7 – 96,5)
CD4 ≤ 100 (grau 1).	6 (1099)	55,4% (33,1 – 75,7)	87% (77,7 - 92,7)

*Valores dos estudos individuais, pois não foi possível realizar meta-análises.

7.7 Qualidade geral das evidências (GRADE) e qualidade metodológica

Com base no processo de avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) (10), a qualidade global das evidências foi classificada como moderada a baixa, em grande parte devido às inconsistências e imprecisões nas estimativas de efeito dos estudos. Além disso, o viés de seleção dos estudos é um fator a ser considerado, bem como as diferenças metodológicas de cada estudo.

A qualidade metodológica dos estudos no geral pode ser classificada como boa. Os detalhes das avaliações estão descritos no Anexo 1 deste relatório.

8. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

8.1 Avaliação Econômica

O modelo foi adaptado de Orlando et al., 2018 (11) e conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, na perspectiva do SUS e do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)* (12,13). O modelo foi criado para avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do teste LF-LAM para diagnóstico e rastreamento de TB ativa em PVHIV suspeitas, comparado a três protocolos usados na prática clínica para diagnóstico de TB (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	Reduzir as mortes relacionadas à TB entre PVHIV é uma ação urgente de acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (UNAIDS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS). Assim, a presente análise teve o objetivo de estimar as relações de custo-efetividade dos esquemas terapêuticos acima descritos.
População-alvo	Os pacientes foram inscritos com idade igual ou superior a 18 anos, HIV positivo, tossiram por pelo menos 2 semanas ou apresentaram uma radiografia de tórax suspeita de TB e tinham contagens de CD4 \leq 200 células/mm ³ .
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	1. Padrão: 4SS (positivo quando presente um sintoma entre: febre, tosse atual, sudorese noturna e perda de peso) e baciloscopia. 2. Teste Rápido Molecular da TB (TRM-TB) 3. LF-LAM e TRM-TB.
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por incapacidade
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada para determinar a robustez dos resultados dos parâmetros-chave.

Para a presente análise foram incluídos somente os custos médicos diretos (Tabela 3).

Tabela 8. Estimativa de custos da intervenção e dos comparadores.

Tecnologia	Custo	Fonte
BACILOSCOPIA DIRETA P/ BAAR TUBERCULOSE (DIAGNÓSTICA)	R\$ 4,20	SIGTAP
TRM-TB	R\$ 55,72	CGDR/DCCI/SVS/MS
LF-LAM	R\$ 18,97*	Global Drug Facility**

*Product Code: 106642. Determine TB LAM Ag (kit com 100 testes – U\$350,00). Valor convertido pela cotação do dólar dos últimos seis meses pelo Banco Central do Brasil (período de 22/05/2020 a 22/10/2020), média do dólar para o período de análise = R\$ 5,4215 (mínimo = R\$ 4,8888; máximo = R\$ 5,9366), disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacao>, acessado em 22/10/2020.

** GDF Product Catalog. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.

O desempenho diagnóstico dos comparadores foi extraído dos estudos Benjamin et al., 2019(5) e Floridia et al., 2017(6). Os casos verdadeiro positivos, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo foram obtidos com base na sensibilidade e especificidade dos testes (Tabela 4).

Tabela 4. Sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos.

Teste	Sensibilidade	Especificidade
4SS	77,5	70,4
BACILOSCOPIA	57,1%	98,0%
TRM-TB	62,9%	94,8%
LF-LAM	46,9%	90,7%

O ICER por DALY (*Disability Adjusted Life Years* - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) salvo usando os testes TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB *versus* o protocolo padrão foram de R\$4.905,04 e R\$2.815,92. No geral, o custo do diagnóstico e terapia de TB no LF-LAM/TRM-TB é menor do que os protocolos TRM-TB e protocolo padrão. O protocolo padrão foi mais econômico em comparação com o TRM-TB (custo incremental R\$ 18.046,86 para 1.000 pacientes) assim como o LF-LAM/TRM-TB em relação ao TRM-TB (custo incremental R\$ 51.006,00 para 1.000 pacientes).

8.2 Análise de Impacto Orçamentário

Para avaliar as consequências financeiras decorrentes da incorporação do LF-LAM para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em PVHIV, foi conduzida análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário (14).

A população considerada para esta análise de impacto orçamentário foi a de PVHIV com sinais e sintomas suspeitos de TB com contagem de CD4+ < 200 células/mm³. Foi considerado na análise uma difusão de mercado de 50% no primeiro ano de incorporação e incrementos de 10% ao ano até 2025, totalizando 100% da população elegível para realização de testes LF-LAM durante o período e justifica-se pela estruturação da rede de atendimento, assistência e logística para correta utilização da tecnologia.

Foi considerado o custo de aquisição dos testes LF-LAM usados na análise de custo-efetividade descrita anteriormente neste documento.

O impacto orçamentário incremental para incorporação do LF-LAM pelo método epidemiológico observado nas análises variou de R\$ 2,5 milhões no primeiro ano a R\$ 4,8 milhões no quinto ano de incorporação (Tabela 4).

Tabela 9. Impacto orçamentário incremental pelo método epidemiológico.

	2021	2022	2023	2024	2025
Preço Unitário LF-LAM	R\$ 18,97				
População	132.743	162.083	192.353	223.553	255.684
IOI (R\$)	R\$ 2.518.146,28	R\$ 3.074.719,59	R\$ 3.648.940,92	R\$ 4.240.810,27	R\$ 4.850.327,64

O impacto orçamentário incremental para incorporação do LF-LAM pelo método de demanda aferida observado nas análises variou de R\$ 230 mil no primeiro ano a R\$ 337 mil no quinto ano de incorporação (Tabela 5).

Tabela 10. Impacto orçamentário incremental pelo método de demanda aferida.

	2021	2022	2023	2024	2025
Preço unitário LF-LAM	R\$ 18,97				
População	12.145	13.359	14.695	16.164	17.781
IOI (R\$)	R\$ 230.382,15	R\$ 253.419,09	R\$ 278.761,80	R\$ 306.638,14	R\$ 337.301,95

Destaca-se que há limitações na análise de impacto orçamentário conduzida em razão da variação cambial do dólar que influencia na aquisição de medicamentos via organismos internacionais, o que poderia fazer com que o impacto orçamentário ficasse subestimado em um eventual aumento da moeda americana.

9. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aconselha que o LAM só deve ser usado em PVHIV com sintomas sugestivos de TB pulmonar e/ou extrapulmonar, com $CD4 < 100$ células / mm^3 ou naqueles gravemente doentes se a contagem de células CD4 não estiver disponível.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Testes rápidos baseados na detecção do antígeno LAM na urina surgiram como possíveis alternativas para rastreamento e diagnóstico durante atendimento de pacientes HIV positivos com suspeita de TB. O antígeno LAM é um lipopolissacarídeo presente nas paredes celulares das micobactérias, que é liberado a partir de células bacterianas metabolicamente ativas ou degeneradas e parece estar presente apenas em pessoas com doença ativa da TB.

O teste com base na urina teria vantagens sobre o teste com escarro, porque é fácil coletar e armazenar a urina o que reduz os riscos de contaminação de amostras associados à coleta de escarro, além disso, PVHIV com $CD4+ < 200$ células/ mm^3 dificilmente produzem escarro para a coleta e em grande parte das vezes, o resultado é negativo com os exames atualmente existentes. O teste pode ser realizado em pacientes que não são capazes de produzir escarro e o resultado do teste pode ser interpretado apenas 25 minutos após coleta. Possibilitando diagnosticar TB pulmonar e extrapulmonar a partir de uma simples amostra de urina.

A avaliação das evidências mostrou aumento da sensibilidade do LF-LAM nos pacientes mais comprometidos, principalmente entre os pacientes com baixa contagem de CD4. A sensibilidade e especificidade combinadas de LF-LAM em pacientes com limiares de $CD4+ \leq 100$ células/ mm^3 foram de 55,4% e 87%, respectivamente. Quando essas estimativas são aplicadas a uma coorte hipotética de 1.000 pacientes HIV positivos com $CD4+ \leq 100$ células/ μL , onde 30% daqueles com sintomas realmente têm TB, o LF-LAM excluirá corretamente a maioria dos pacientes sem TB (609 de 700) e será capaz de diagnosticar corretamente pouco mais da metade dos pacientes com TB (166 de 300).

Com base no processo de avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE, a qualidade geral das evidências foi classificada como moderada a baixa, em grande parte devido as inconsistências e imprecisões nas estimativas de efeito dos estudos. Além disso o viés de seleção dos estudos é um fator a ser considerado, como as diferenças metodológicas de cada estudo.

A análise de custo-efetividade modelada para avaliar a razão de custo-efetividade do teste LF-LAM comparado as alternativas diagnósticas já disponíveis observou que o ICER por DALY salvo usando os testes TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB *versus* o protocolo padrão foram de R\$4.905,04 e R\$2.815,92, respectivamente.

O impacto orçamentário incremental (IOI) calculado pelo método epidemiológico estimou um gasto de R\$2,5 milhões no primeiro ano e de R\$ 4,8 milhões no quinto ano de incorporação do LF-LAM, enquanto que pelo método de demanda aferida é observada uma estimativa de custos que variou de R\$ 230 mil a R\$ 337 mil no horizonte de cinco anos de análise (2021-2025).

Segundo recomendações da OMS, o equilíbrio entre diagnósticos falsos e verdadeiros é importante e o LF-LAM não deve ser considerado como teste único para a detecção de TB. Resultados falso-negativos podem contribuir para o atraso no diagnóstico, transmissão contínua da TB e aumento da mortalidade enquanto os falsos positivos podem contribuir com danos pequenos a grandes, incluindo possíveis eventos adversos de tratamento desnecessário e atraso no diagnóstico de uma doença diferente. Além disso, ressalta-se que é importante considerar o diagnóstico falso-positivo também da perspectiva do paciente, que pode estar preocupado com o estigma associado a um resultado de teste positivo. O teste não deve substituir nenhuma tecnologia atual em uso no SUS, sendo mais uma ferramenta para o diagnóstico de TB na PVHIV com imunodeficiência, quando o diagnóstico ainda é bem limitado, otimizando o diagnóstico da TB e impactando na redução do óbito na população coinfectada.

Relacionando os resultados publicados pela OMS descritos acima e os das evidências descritas por este relatório, podemos observar que apesar do melhor desempenho diagnóstico do TRM-TB, já recomendado no algoritmo de diagnóstico de TB no Brasil, em relação aos outros testes e ao LF-LAM, existem limitações para tornar o TRM-TB facilmente disponível, pois em muitas unidades de saúde devido há necessidades estruturais. Assim, o LF-LAM seria mais viável para rastreamento e diagnóstico de TB em PVHIV com sintomas sugestivos de TB, já que é menos oneroso, produz resultados rápidos e não requer equipamentos ou estrutura laboratorial complexa.

Além disso, o LF-LAM combinado à microscopia de esfregaço pode aumentar o diagnóstico de TB no Brasil, pois a urina é uma amostra fácil de obter e o LF-LAM não requer a aplicação de protocolos de biossegurança. Como as PVHIV geralmente têm dificuldades em produzir escarro, a urina se torna uma amostra biológica adequada para o teste de TB, permitindo ainda o diagnóstico de TB em diferentes locais onde há dificuldade de acesso aos cuidados de saúde.

Assim, diante dos preocupantes dados relacionados à coinfeção TB/HIV, o Plano Nacional pelo Fim da TB até 2035, em consonância com as recomendações mundiais, propõe a promoção de ações que viabilizem o acesso ao diagnóstico das populações mais vulneráveis, especialmente as PVHIV (15). Com o objetivo de intensificar as atividades colaborativas de TB/HIV, torna-se fundamental o diagnóstico precoce da TB em PVHIV aos serviços de saúde.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de novembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV).

De acordo com o relatório apresentado, o LF-LAM foi mais custo-efetivo quando comparado com o teste rápido molecular (TRM). Também foi pontuado que a parte logística, em caso de incorporação, seria realizada de forma centralizada, e que a rede laboratorial em que os testes seriam empregados é aquela atualmente disponível para atendimento de pacientes com HIV/AIDS. Já a capacitação dos profissionais que realizarão o teste seria feita pelo Ministério da Saúde (MS), por meio do TELELAB.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Coinfecção TB-HIV no Brasil: panorama epidemiológico e atividade colaborativas 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/coinfeccao-tb-hiv-no-brasil-panorama-epidemiologico-e-atividades-colaborativas-2017>. Acessado em 20/10/2020
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: MS, 2019.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente. Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-turbeculose-2020>. Acessado em 20/10/2020.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Panorama epidemiológico da coinfecção TB-HIV no Brasil 2019. v. 50. Brasília: MS, 2019.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Panorama epidemiológico da coinfecção TB-HIV no Brasil 2019. v. 50. Brasília: MS, 2019.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Tuberculose | 2020. Brasília: MS, 2020.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente. Populações vulneráveis – tuberculose. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/populacoes-vulneraveis-tuberculose#:~:text=Tuberculose%20e%20HIV,a%20investiga%C3%A7%C3%A3o%2Fconfirma%C3%A7%C3%A3o%20da%20tuberculose>. Acessado em 22/10/2020.
8. Abbott. Alere Determine TB LAM Ag. Disponível em: <https://www.globalpointofcare.abbott/pt/product-details/determine-tb-lam.html>. Acessado em 20/10/2020.
9. BASTOS, Shyrlaine Honda et al. Coinfecção tuberculose/HIV: perfil sociodemográfico e saúde de usuários de um centro especializado. Acta Paul Enferm, v. 33, p. 1-7, 2020.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
11. ORLANDO, S. et al. Delayed diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV+ patients in Mozambique: A cost-effectiveness analysis of screening protocols based on four symptom screening, smear microscopy, urine LAM test and Xpert® MTB/RIF. PLoS One, v. 13, n. 7, p. e0200523, 2018.
12. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health [Internet]. março de 2013;16(2):231–50
13. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica 2a edição [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). 2014 [citado 20 de outubro de 2020]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
14. MS. Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. 2014 [citado 22 de outubro de 2020]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: MS, 2017.

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

LF-LAM para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas vivendo com HIV/AIDS

1. APRESENTAÇÃO

O objetivo deste parecer técnico-científico foi analisar as evidências científicas sobre o desempenho diagnóstico do teste LF - LAM para indivíduos vivendo com HIV e que apresentam sintomas de TB, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

2. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Para elaboração das estratégias de recuperação das evidências, elaboramos uma pergunta estrutura, descrita abaixo:

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB
Intervenção (tecnologia)	Teste de detecção do antígeno lipoarabinomanano (LF - LAM)
Comparação	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
Desfechos (Outcomes)	Precisão do diagnóstico, refletida nos resultados verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo; tempo para o início do tratamento; mortalidade.
Tipo de estudo	Revisão sistemática, ensaio clínico randomizado e estudos observacionais

Pergunta: O uso do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF – LAM) é eficaz e preciso no diagnóstico de TB ativa em adultos HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

Com base na pergunta PICO estruturada foram construídas estratégias de busca, utilizando palavras-chave, descritores e termos MeSH para cada plataforma de busca especificamente (Quadro 1), sem limites de idioma ou temporais.

Foram pesquisadas as plataformas de busca MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Cochrane Library.

Também foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas on-line, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos do demandante se encontram abaixo:

Quadro 1. Bases de dados e estratégia de busca Secretaria-Executiva da Conitec.

PLATAFORMA DE BUSCA	ESTRATEGIA DE BUSCA	RESULTADO
Pubmed (MEDLINE)	((((((((("tuberculosis"[MeSH Terms] OR ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields])) OR ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "tuberculoses"[All Fields])) OR ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR ("koch's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "koch's disease"[All Fields])) OR ("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields] OR ("koch"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "koch disease"[All Fields])) OR ("mycobacterium tuberculosis"[MeSH Terms] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "tuberculosis"[All Fields]) OR "mycobacterium tuberculosis"[All Fields])) OR ("mycobacterium tuberculosis"[MeSH Terms] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "tuberculosis"[All Fields]) OR "mycobacterium tuberculosis"[All Fields] OR ("mycobacterium"[All Fields] AND "tuberculosis"[All Fields] AND "h37rv"[All Fields]) OR "mycobacterium tuberculosis h37rv"[All Fields])) AND ("lipoarabinomannan"[Supplementary Concept] OR "lipoarabinomannan"[All Fields])) OR ("lipoarabinomannan"[Supplementary Concept] OR "lipoarabinomannan"[All Fields] OR "lam"[All Fields])) AND ("urine"[Subheading] OR "urine"[All Fields] OR "urine"[MeSH Terms]) AND ("antigens"[MeSH Terms] OR "antigens"[All Fields] OR "antigen"[All Fields]))	133
EMBASE	(mycobacterium AND tuberculosis OR 'mycobacterium tuberculosis h37rv' OR tuberculosis OR (infection, AND mycobacterium AND tuberculosis)) AND lipoarabinomannan AND lateral AND flow AND assay OR 'urine antigen test'/exp OR 'urine antigen test'	144
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Tuberculosis] explode all trees #2 Tuberculoses #3 Mycobacterium tuberculosis Infections #4 Infections, Mycobacterium tuberculosis #5 Koch's Disease #6 Kochs Disease #7 Mycobacterium tuberculosis Infection #8 Infection, Mycobacterium tuberculosis #9 Koch Disease #10 {OR #1-#9} #11 lipoarabinomannan #12 lateral flow assay #13 urine antigen test #14 {OR #11-#13} #15 #10 AND #14	33
TOTAL		310

Os critérios de inclusão priorizaram estudos primários (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e transversais) que avaliaram desfechos relacionados ao rendimento diagnóstico do teste diagnóstico TB - LAM para TB ativa em pessoas vivendo com HIV e compararam com outros métodos diagnósticos (exemplos: microscopia de escarro ou escarro Xpert® MTB / RIF).

Incluiu-se apenas estudos que avaliaram e demonstraram dados de valor verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN), com base em alguns critérios estabelecidos abaixo:

1. Inclusão no estudo de participantes de qualquer idade que vivem com HIV positivo e no momento do recrutamento apresentavam sintomas compatíveis com TB e que não haviam sido previamente avaliados para TB. Os sintomas de TB incluem tosse, febre, perda de peso e suores noturnos.
2. Intervenção avaliado no estudo o teste Alere Determine TM TB LAM Ag (LF - LAM, Alere Inc., Waltham, MA, EUA). Avaliou-se o teste em dois cortes diferentes de valores de positividade (nota 1 e nota 2) com base no cartão de referência do fabricante original. O grau 2 (correspondente ao grau 1 no novo cartão de referência do fabricante) é o limite atualmente recomendado para positividade.
3. Foram incluídos estudos para diagnosticar TB usando pelo menos um dos dois padrões de referência a seguir.
 - Padrão de referência microbiológica: definimos “TB” como uma cultura positiva de *M. tuberculosis* ou teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) positivo; definimos “sem TB” como uma cultura negativa de *M. tuberculosis* e NAAT (se realizado) negativo.
 - Padrão de referência composto que incluiu a cultura de *M. tuberculosis* juntamente com pelo menos um dos seguintes componentes: NAAT, esfregaço ou achados clínicos: definimos 'TB' como (1) uma cultura positiva ou (2) um NAAT positivo ou (3) um esfregaço positivo ou (4) uma decisão clínica para iniciar o tratamento da TB e, após pelo menos um mês de seguimento, o participante foi diagnosticado com TB. Definimos 'sem TB' como uma cultura negativa e NAAT (se realizado), sem tratamento para TB e resolução de sinais e sintomas no seguimento.

Os NAATs incluíram: Teste de Amplificação de Ácido Nucleico Direto de *Mycobacterium tuberculosis* (E - MTD, Gen - Probe, San Diego, EUA); Teste de Amplificação de Ácido Nucleico (Amplicor, Roche Diagnostics, Basileia, Suíça); Teste MTB COBAS® TaqMan® (Roche Diagnostics); GenoType MTBDR plus (HAIN Lifesciences, Nehren, Alemanha); e ensaio Xpert® MTB / RIF (Cepheid, Sunnyvale, EUA).

Foram excluídos estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), relatórios, estudos em animais ou em *in vitro*, teses e dissertações.

Foram recuperadas 310 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 63 duplicatas, permaneceram 266 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 45 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma (Figura 1). Todas as fases da busca por evidências foram realizadas por dois revisores, as divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Este processo foi realizado utilizando *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para elaboração de revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

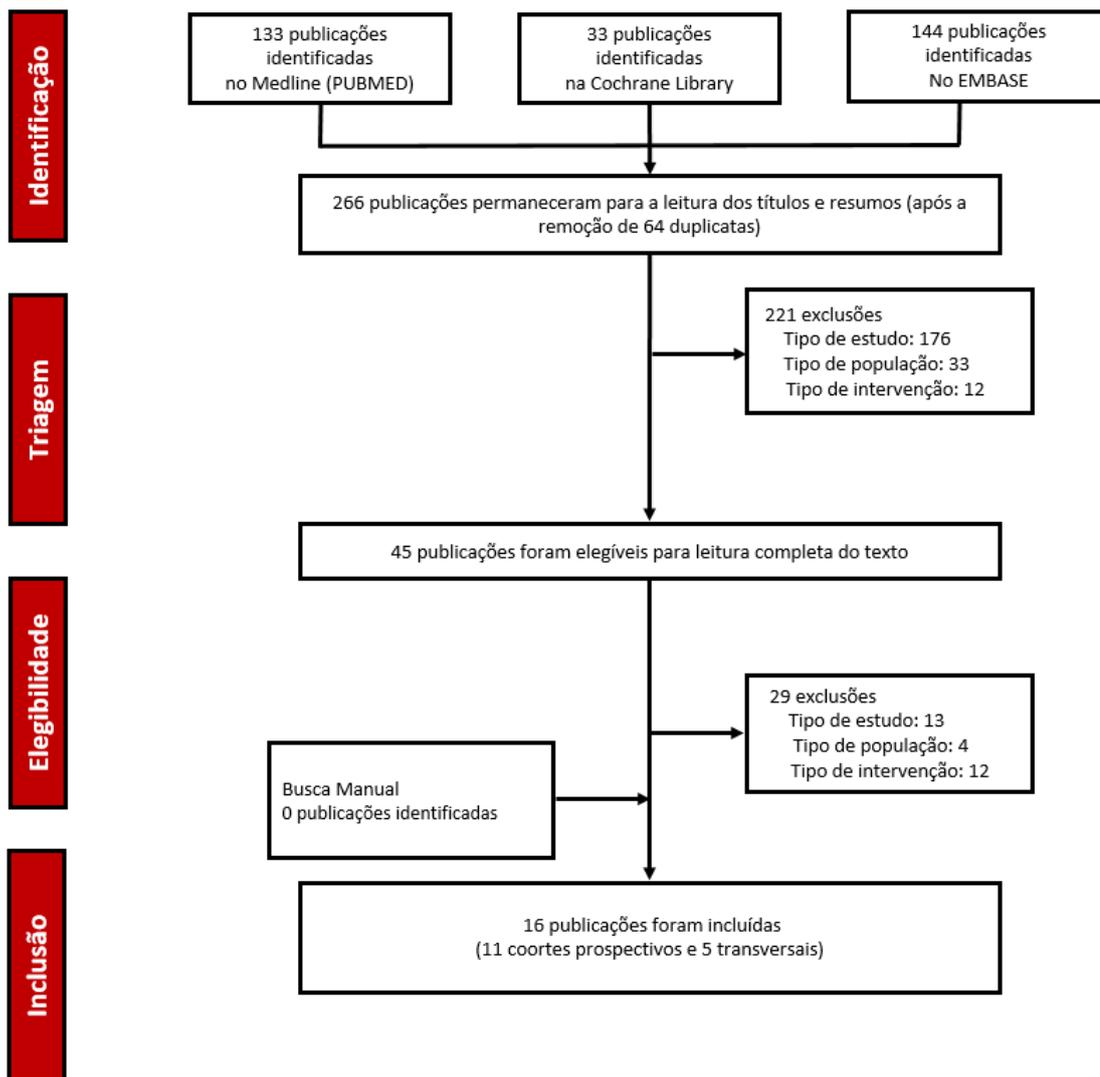


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Ao final da seleção, 16 estudos foram incluídos, sendo 5 estudos do tipo transversais e 11 coortes prospectivas.

Os resultados de todos os estudos são apresentados por meio da escala original do fabricante para interpretação do teste, com intensidades de banda graduadas em uma escala de 1 a 5 (do mais claro ao mais escuro). O cartão de referência do fabricante mais recente é classificado em uma escala de 1 a 4, com a intensidade de banda mais leve (grau 1) correspondente à grau anterior 2. Para permitir comparações consistentes, mantivemos as informações originais dos estudos.

2.1 Síntese das características dos estudos incluídos

Quadro 2. Síntese das características dos estudos incluídos.

ESTUDO/LOCAL	DATA DA COLETA DE DADOS	DESENHO DE ESTUDO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	CONTAGEM DE CD4 [MEDIANA (IC)]	COMPARADORES	DESFECHOS
Balcha et al., 2014(1) Etiópia	Outubro de 2011 e 1 de março de 2013	Coorte prospectivo	n= 812 (≥ 18 anos, HIV+, sem história prévia de TARV, sintomáticos para TB, contagem de CD4 registrada ≤350 células/mm)	211 (118-321)	<ul style="list-style-type: none"> ● Xpert® MTB / RIF ● TB - LAM ● Microscopia de escarro 	Rendimento diagnóstico
Bjerrum et al., 2015(2) Gana	Janeiro de 2013 e março de 2014	Coorte prospectivo	n= 469 (≥ 18 anos e elegíveis para TARV ao longo da vida, ou seja, doença clínica grave e avançada do HIV, uma contagem de células CD4 no sangue ≤350 células/μl ou grávidas)	127 (35–256)	<ul style="list-style-type: none"> ● TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) ● Microscopia de escarro 	Rendimento diagnóstico
Drain et al., 2014(3) África do Sul	Outubro de 2010 a maio de 2011	Coorte prospectivo	n= 342 (adultos ≥ 18 anos recém-diagnosticados com HIV no mesmo dia)	182 (70 - 298)	<ul style="list-style-type: none"> ● TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) ● Microscopia de escarro 	Rendimento diagnóstico
Drain et al., 2015(4) África do Sul	Maio de 2012 a janeiro de 2013	Coorte prospectivo	n= 320 (adultos ≥ 18 anos, no mesmo dia do teste de HIV, independentemente da presença de sintomas relacionados à TB)	248 (107 - 379)	<ul style="list-style-type: none"> ● TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) ● Microscopia de escarro 	Rendimento diagnóstico
Lawn et al., 2012(5) África do Sul	Março de 2010 e 20 de abril de 2011	Transversal	n= 427 (≥ 18 anos de idade, sem uso de TARV e sem diagnóstico atual de tuberculose)		<ul style="list-style-type: none"> ● TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) ● Microscopia de escarro 	Rendimento diagnóstico
Nakiyingi et al., 2014(6) Uganda e África do Sul	Janeiro de 2011 a novembro de 2011	Transversal	n= 997 (≥18 anos; sintomáticos para TB com base em pelo menos um dos sintomas de tosse, febre,	152 (41 - 337)	<ul style="list-style-type: none"> ● TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) ● Microscopia de escarro 	Rendimento diagnóstico

			sudorese noturna ou perda de peso; soropositivo)			
Peter et al., 2012(7) África do Sul	Julho de 2009 e 14 de dezembro de 2010	Coorte prospectivo	Os pacientes hospitalizados do grupo 1 (n= 242) foram recrutados consecutivamente após encaminhamento por médicos que consideraram os pacientes infectados pelo HIV e com suspeita de TB. Os pacientes do grupo 2 representaram uma amostra de conveniência e foram especificamente recrutados por não serem suspeitos de ter TB.		<ul style="list-style-type: none"> ● Microscopia de esfregaço ● LAM ELISA ● TB - LAM 	Rendimento diagnóstico
Peter et al., 2015(8) África do Sul, Zimbábue, Zâmbia e Tanzânia	Abril de 2011 e 1 de outubro de 2012	Transversal	n= 583 (≥ 18 anos, HIV+ com sintomas de TB)		<ul style="list-style-type: none"> ● Xpert® MTB / RIF ● Microscopia de Escarro ● TB – LAM 	Rendimento diagnóstico
Boyles et al., 2018(9) África do Sul	Novembro de 2011 até outubro de 2014: Hospital GF Jooste (novembro de 2011 a fevereiro de 2013) e Hospital Distrital de Khayelitsha (março de 2013 a outubro de 2014).	Coorte prospectivo	n= 332 (≥ 18 anos, HIV+, tossindo por qualquer duração e um ou mais sinais de perigo da OMS)	107 (38–228)	<ul style="list-style-type: none"> ● Xpert® MTB / RIF ● Escarro ● TB - LAM 	Rendimento diagnóstico
Drain et al., 2016(10) África do Sul	Outubro de 2011 a janeiro de 2014	Transversal	n= 675 (≥ 18 anos, HIV+)	213 (85 - 360)	<ul style="list-style-type: none"> ● Escarro ● TB – LAM 	Rendimento diagnóstico
Huerga et al., 2017(11) Quênia	Outubro de 2013 e agosto de 2015	Coorte prospectivo	n= 474 (≥ 15 anos, HIV+, com tosse, hospitalizados e ambulatoriais que estavam gravemente enfermos ou que tinham uma contagem de CD4	50 (21 - 108)	<ul style="list-style-type: none"> ● TB – LAM ● Baciloscopia ● Xpert® MTB / RIF 	Rendimento diagnóstico

			abaixo de 200 células/ μ l ou um Índice de Massa Corporal (IMC) abaixo de 17Kg / m			
Kerkhoff et al., 2017(12) África do Sul	Junho de 2012 a outubro de 2013	Coorte prospectivo	n= 410 (\geq 18 anos, HIV+, que necessitaram de internação médica)		<ul style="list-style-type: none"> ● TB-LAM ● Xpert[®] MTB / RIF ● Microscopia de fluorescência 	Rendimento diagnóstico
LaCourse et al, 2018(13) Quênia Crianças	Abril de 2013 e maio de 2015	Transversal	n= 130 (\leq 12 anos, HIV positivo, sem tratamento antirretroviral - que não fosse a ART para prevenção da transmissão de mãe para filho - e com tratamento antirretroviral, de acordo com as diretrizes da OMS)	699 (288 - 1227)	<ul style="list-style-type: none"> ● TB - LAM ● Stool Xpert[®] ● Xpert[®] MTB / RIF 	Rendimento diagnóstico
Lawn et al., 2017(14) África do Sul	Junho de 2012 e 4 de outubro de 2013	Coorte prospectivo	n= 427 (\geq 18 anos, HIV+, que necessitaram de atendimento hospitalar)	149 (55–312)	<ul style="list-style-type: none"> ● TB-LAM ● Xpert[®] MTB / RIF ● complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Cultura (MTBC) 	Rendimento diagnóstico
Songkhla et al., 2019(15) Tailândia	Dezembro de 2015 a março de 2017	Coorte prospectivo	n= 280 (Adultos \geq 18 anos, infectados pelo HIV com uma contagem de células CD4 \leq 200 / μ L e sintomas sugestivos de tuberculose ativa)	33 (12 - 68)	<ul style="list-style-type: none"> ● Microscopia de escarro ● TB - LAM 	Rendimento diagnóstico
Huerga et al., 2019(16) Malawi e Moçambique	18 de setembro de 2015 a 27 de outubro de 2016 no Malawi e de 3 de dezembro de 2014 a 22 de agosto de 2016 em Moçambique	Coorte prospectivo	n= 456 (pacientes HIV positivos \geq 15 anos com uma contagem de CD4 inferior a 200 células / μ l, apresentando pelo menos 1 dos seguintes sintomas de TB: febre, tosse, suores noturnos ou perda de peso autorreferida, que procurou atendimento)		<ul style="list-style-type: none"> ● TB – LAM ● Microscopia de escarro ● Xpert[®] 	Rendimento diagnóstico

2.2 Síntese dos resultados dos estudos incluídos

- Precisão geral do LF-LAM em comparação com um padrão de referência microbiológico.**

Os resultados representam a sensibilidade e especificidade combinadas de LF – LAM (grau 1 e grau 2 do teste) para diagnóstico e TB em PVHIV em relação a um padrão de referência microbiológico.

Na análise levando em consideração o grau 1 do teste, 11 (onze) estudos foram incluídos na meta-análise envolvendo 5.644 participantes HIV positivos, 1572 (30,1%) com TB confirmada por testes microbiológicos. A sensibilidade estimada entre os estudos na meta-análise foi de 43,6% (IC95% 33,2 - 54,6) e a especificidade de 88,2% (IC95% 81,7 - 92,6).

Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 33,2 a 54% e as estimativas de especificidade de 81,7 a 92,6%. A sensibilidade foi mais baixa em Balcha et al., 2014 e a especificidade em Peter et al., 2012.

O *forest plot* figura 2, abaixo, e as próximas figuras, representam a sensibilidade e especificidade estimadas de cada estudo (quadrado azul) e seu IC de 95% (linha horizontal preta). Os valores dos resultados dos testes (apenas reações LF-LAM grau 1) são o número de cada tipo de resultado (verdadeiro positivo, falso positivo, falso negativo, verdadeiro negativo).

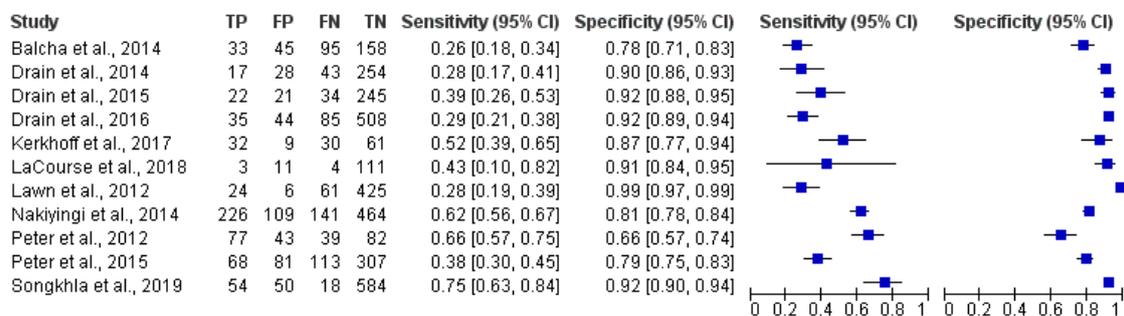


Figura 2. Forest plot de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pessoas vivendo com HIV em relação a um padrão de referência microbiológico (grau 1).

A correlação entre os valores de sensibilidade e especificidade dos estudos combinados grau 1 foi estimada em 80,3% (IC95% 39,2 - 94,7). Observa-se nos gráficos abaixo que quando os valores de sensibilidade crescem, a especificidade decresce.

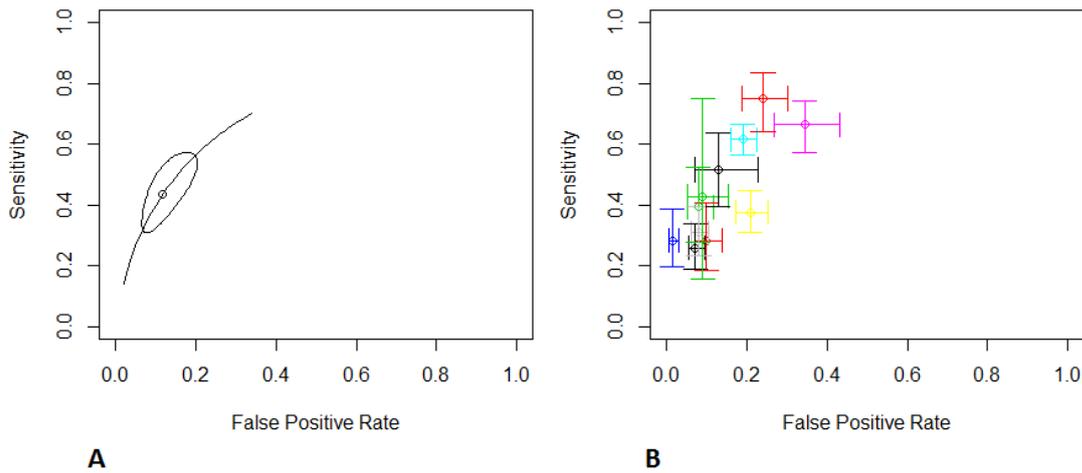


Figura 3. Correlação gráfica entre a sensibilidade e especificidade (grau 1) de LF-LAM.

Legenda: A – Curva sROC. B – Dispersão dos estudos e seus IC. A curva mostra a distribuição dos estudos (cada estudo é um ponto do gráfico de dispersão) mantendo a relação de interdependência entre sensibilidade e especificidade.

Na análise levando em consideração o grau 2 do teste, 9 (nove) estudos foram incluídos na meta-análise envolvendo 3.771 PVHIV, 1.942 (35,0%) com TB. A sensibilidade estimada na meta-análise foi de 41,9% (IC95% 32 - 52,4) e a especificidade de 92% (IC95% 85,4 - 95,8) (Figura 4).

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bjerrum et al., 2015	24	21	31	393	0.44 [0.30, 0.58]	0.95 [0.92, 0.97]		
Boyles et al., 2018	60	11	109	152	0.36 [0.28, 0.43]	0.93 [0.88, 0.97]		
Drain et al., 2015	15	16	39	250	0.28 [0.16, 0.42]	0.94 [0.90, 0.97]		
Huerga et al., 2017	57	71	19	205	0.75 [0.64, 0.84]	0.74 [0.69, 0.79]		
Kerkhoff et al., 2017	27	14	27	64	0.50 [0.36, 0.64]	0.82 [0.72, 0.90]		
Lawn et al., 2017	53	3	83	274	0.39 [0.31, 0.48]	0.99 [0.97, 1.00]		
Nakiyingi et al., 2014	136	17	231	559	0.37 [0.32, 0.42]	0.97 [0.95, 0.98]		
Peter et al., 2012	58	31	58	94	0.50 [0.41, 0.59]	0.75 [0.67, 0.82]		
Peter et al., 2015	41	27	140	361	0.23 [0.17, 0.29]	0.93 [0.90, 0.95]		

Figura 4. Forest plot de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pessoas vivendo com HIV em relação a um padrão de referência microbiológico (grau 2).

A estimativas de sensibilidade variaram de 23 a 75% e as estimativas de especificidade de 74 a 99%. A sensibilidade foi mais baixa em Peter et al., 2015 e a especificidade em Huerga et al., 2017.

A correlação entre os valores de sensibilidade e especificidade dos estudos combinados grau 2 foi estimada em 77,0% (IC95% 21,7% - 94,9%). A correlação aqui, na análise do grau 2 tem o mesmo sentido do grau 1 (Figura 5).

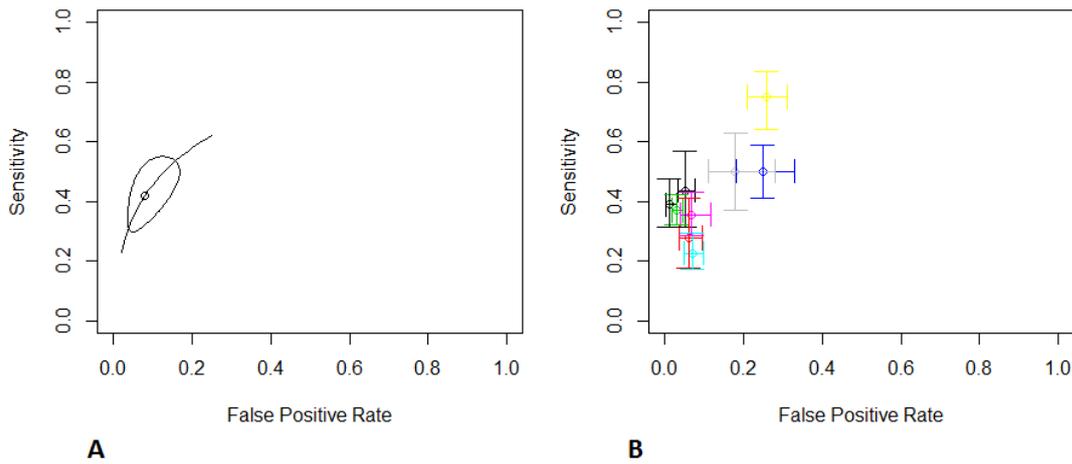


Figura 5. Correlação gráfica entre a sensibilidade e a especificidade (grau 2) de LF-LAM.

Legenda: A – Curva sROC. B – Dispersão dos estudos e seus IC. A curva mostra a distribuição dos estudos (cada estudo é um ponto do gráfico de dispersão) mantendo a relação de interdependência entre sensibilidade e especificidade.

- **Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4 menor ou igual a 100 células / μ L (grau 1).**

Seis estudos foram incluídos na análise envolvendo 1.099 PVHIV cujas contagens de CD4 eram menores ou iguais a 100, das quais 409 (37,2%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 24% a 92% e as estimativas de especificidade variaram de 59% a 95%.

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Drain et al., 2014	5	14	15	153	0.25 [0.09, 0.49]	0.92 [0.86, 0.95]		
Drain et al., 2015	6	10	19	186	0.24 [0.09, 0.45]	0.95 [0.91, 0.98]		
Drain et al., 2016	52	69	19	98	0.73 [0.61, 0.83]	0.59 [0.51, 0.66]		
Nakiyingi et al., 2014	116	9	80	156	0.59 [0.52, 0.66]	0.95 [0.90, 0.97]		
Peter et al., 2015	23	18	23	57	0.50 [0.35, 0.65]	0.76 [0.65, 0.85]		
Songkhla et al., 2019	47	43	4	140	0.92 [0.81, 0.98]	0.77 [0.70, 0.82]		

Figura 6. Forest plot de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de tb ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 <100 células / μ l, padrão de referência microbiológico.

A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 55,4% (IC95% 33,1 - 75,7) e a especificidade combinada foi de 87% (IC95%; 77,7 - 92,7) (Figura 5).

A correlação entre os valores de sensibilidade e especificidade dos estudos combinados foi estimada em 58,0% (IC95%; 43,8 - 94,6).

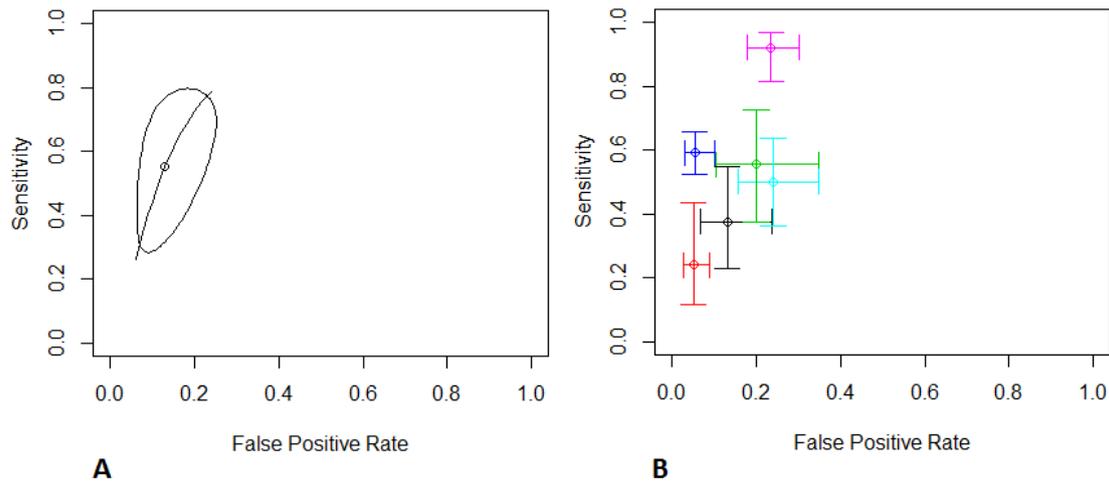


Figura 7. Correlação gráfica entre a sensibilidade e especificidade (grau 1, CD4 <100).

Legenda: A – Curva sROC. B – Dispersão dos estudos e seus IC. A curva mostra a distribuição dos estudos (cada estudo é um ponto do gráfico de dispersão) mantendo a relação de interdependência entre sensibilidade e especificidade.

- **Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4 maior que 100 células / μ L (grau 1).**

Seis estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.336 PVHIV cujas contagens de CD4 eram superiores a 100 células/ μ L, das quais 373 (28%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 12% a 47% e as estimativas de especificidade de 60% a 99%.

A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 28,0% (IC95%; 18,3 - 40,0) e a especificidade combinada foi de 89,6% (IC95%; 72,7 - 96,5) (Figura 8).

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Drain et al., 2014	5	14	15	153	0.25 [0.09, 0.49]	0.92 [0.86, 0.95]		
Drain et al., 2015	15	8	32	12	0.32 [0.19, 0.47]	0.60 [0.36, 0.81]		
Drain et al., 2016	6	10	19	186	0.24 [0.09, 0.45]	0.95 [0.91, 0.98]		
Nakiyingi et al., 2014	20	4	149	399	0.12 [0.07, 0.18]	0.99 [0.97, 1.00]		
Peter et al., 2015	38	30	59	122	0.39 [0.29, 0.50]	0.80 [0.73, 0.86]		
Songkhla et al., 2019	7	7	8	18	0.47 [0.21, 0.73]	0.72 [0.51, 0.88]		

Figura 8. Forest plot de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 >100 células / μ l, padrão de referência microbiológico.

A correlação entre os valores de sensibilidade e especificidade dos estudos combinados foi estimada em 71,2% (IC95% 23,6 - 96,6) (Figura 9).

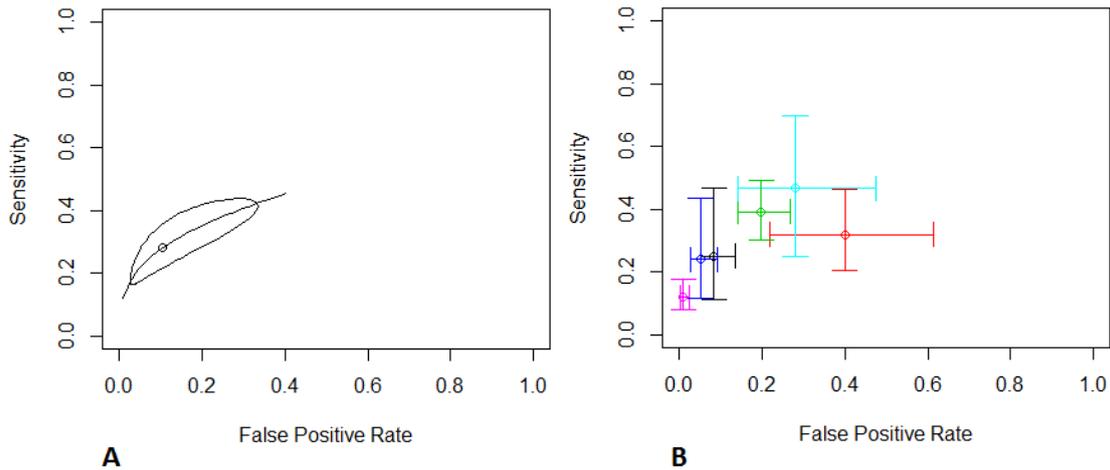


Figura 9. Correlação gráfica entre a sensibilidade e especificidade (grau 1, CD4 >100).

Legenda: A – Curva sROC. B – Dispersão dos estudos e seus IC. A curva mostra a distribuição dos estudos (cada estudo é um ponto do gráfico de dispersão) mantendo a relação de interdependência entre sensibilidade e especificidade.

- **Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4 menor ou igual a 100 células / μ L (grau 2).**

Cinco estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.076 PVHIV cujas contagens de CD4 eram menores ou iguais a 100 células/ μ L, das quais 467 (43,4%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 30 a 59% e as estimativas de especificidade, de 80% a 95%.

A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 45,6% (IC95%; 35,5 - 56,0) e a especificidade combinada foi de 90,7% (IC95%; 86,0 – 94,0) (Figura 10).

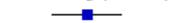
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bjerrum et al., 2015	14	18	15	148	0.48 [0.29, 0.67]	0.89 [0.83, 0.93]		
Boyles et al., 2018	86	11	83	152	0.51 [0.43, 0.59]	0.93 [0.88, 0.97]		
Drain et al., 2015	10	8	17	32	0.37 [0.19, 0.58]	0.80 [0.64, 0.91]		
Nakiyingi et al., 2014	116	9	80	156	0.59 [0.52, 0.66]	0.95 [0.90, 0.97]		
Peter et al., 2015	14	5	32	70	0.30 [0.18, 0.46]	0.93 [0.85, 0.98]		

Figura 50. Forest plot de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 <100 células / μ l, padrão de referência microbiológico (grau 2).

A correlação entre os valores de sensibilidade e especificidade dos estudos combinados foi estimada como negativa e fraca em 35,6% (Figura 11).

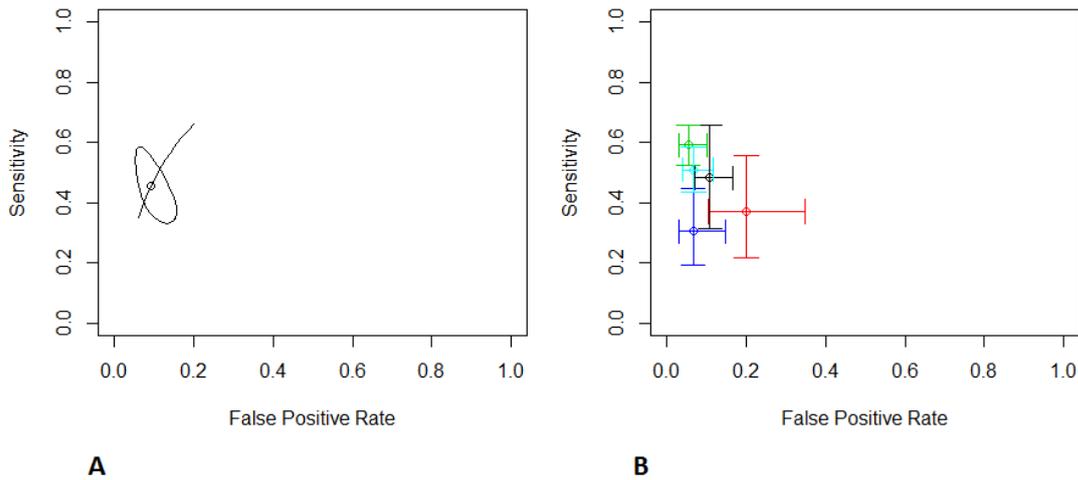


Figura 11. Correlação gráfica entre a sensibilidade e especificidade (grau 2, CD4 <100).

Legenda: A – Curva sROC. B – Dispersão dos estudos e seus IC. A curva mostra a distribuição dos estudos (cada estudo é um ponto do gráfico de dispersão) mantendo a relação de interdependência entre sensibilidade e especificidade.

- **Precisão do teste LF-LAM para o diagnóstico de TB ativa em adultos vivendo com HIV e contagem de CD4 maior que 100 células / μ L (grau 2).**

Quatro estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1301 PVHIV cujas contagens de CD4 maiores que 100 células/ μ L, das quais 315 (24,2%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 12 a 33% e as estimativas de especificidade, de 94 a 99%.

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bjerrum et al., 2015	8	2	16	233	0.33 [0.16, 0.55]	0.99 [0.97, 1.00]		
Drain et al., 2015	4	6	21	190	0.16 [0.05, 0.36]	0.97 [0.93, 0.99]		
Nakiyingi et al., 2014	20	4	149	399	0.12 [0.07, 0.18]	0.99 [0.97, 1.00]		
Peter et al., 2015	23	9	74	143	0.24 [0.16, 0.33]	0.94 [0.89, 0.97]		

Figura 12. Forest plot de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 >100 células / μ l, padrão de referência microbiológico (grau 2).

2.3 Avaliação da qualidade dos estudos

Para avaliação da qualidade dos estudos incluídos na busca sistemática, foram utilizados critérios de dois instrumentos bastante difundidos na literatura científica para avaliação da qualidade de estudos de validação de testes diagnósticos: o *Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy (STARD)*, composto de 25 critérios, e o *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS)*, composto de 14 critérios.

O STARD é um instrumento voltado para pesquisadores e editores que foi elaborado por editores com o objetivo de avaliação da qualidade dos artigos por meio de *checklist* simples de cada item e orienta autores para a elaboração de relatos científicos. O QUADAS tem o objetivo de qualificar estudos já publicados, especialmente a partir de revisões sistemáticas. Foi elaborado por um grupo comissionado pelo *NHS R&D Health Technology Assessment Programme (HTA)* do Reino Unido.

Dos 25 critérios do STARD, três foram selecionados por serem critérios ausentes no QUADAS e que fazem menção à representatividade e precisão da amostra dos estudos, itens fundamentais na avaliação de qualidade dos estudos incluídos. Os demais itens do STARD já se encontram, direta ou indiretamente, contidos no QUADAS. Os três critérios considerados foram: Critério 5 – Descrição do processo amostral; Critério 21 – Resultados de sensibilidade e especificidade apresentados com seus respectivos intervalos de confiança (IC); e Critério 16 – Descrição das características demográficas dos pacientes. Para esses três itens a resposta era dicotômica (sim/não).

Para ser considerado de boa qualidade o estudo deveria contemplar os 3 (três) critérios do STARD. O cumprimento de seis a oito critérios (respostas “sim”) nos critérios QUADAS foi considerado ponto de corte mediano para captação de estudos regulares a bons e o ponto de corte de 75% – pelo menos nove critérios – para artigos de boa qualidade.

Treze estudos pontuaram mais de 9 pontos no QUADAS e foram considerados de boa qualidade, exceto Hueriga et al., 2019(16), que por não contemplar os três critérios do STARD foi considerado como de qualidade regular a bom.

Três estudos pontuaram menos que 9 (nove) critérios no QUADAS e apesar de contemplar todos os critérios no STARD, foram classificados como de qualidade regular a bom.

Quadro 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos avaliada pela ferramenta QUADAS e STARD.

	QUADAS												TOTAL	STARD			TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		A	B	C	
Balcha et al., 2014	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	I	10	S	S	S	3
Bjerrum et al., 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	11	S	S	S	3
Drain et al., 2014	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S	S	I	9	S	S	S	3
Drain et al., 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	11	S	S	S	3
Lawn et al., 2012	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	I	10	S	S	S	3
Nakiyingi et al., 2014	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	11	S	S	S	3
Peter et al., 2012	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	12	S	S	S	3
Peter et al., 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	12	S	S	S	3
Boyles et al., 2018	S	S	N	S	S	N	N	N	S	S	N	N	6	S	S	S	3
Drain et al., 2016	S	I	S	S	S	S	S	I	I	S	N	S	8	S	S	S	3
Huerga et al., 2017	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S	S	S	10	S	S	S	3
Kerkhoff et al., 2017	S	S	S	S	S	I	I	I	I	S	S	N	7	S	S	S	3
Huerga et al., 2019	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	11	S	N	S	2
Songkhla et al., 2019	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	11	S	S	S	3
Lawn et al., 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	12	S	S	S	3
LaCourse et al., 2018	S	S	S	S	S	S	S	I	I	S	S	S	10	S	S	S	3

1. O espectro de pacientes foi representativo dos pacientes que receberão o teste na rotina?

2. Os critérios de seleção foram claramente descritos?
 3. O período entre a aplicação do padrão-ouro e o teste em avaliação foi curto o suficiente para que se tenha segurança de que não houve mudanças no estado de saúde do indivíduo testado?
 4. A amostra total ou uma sub-amostra randomizada realizou o diagnóstico pelo padrão-ouro?
 5. Os pacientes receberam o mesmo teste como padrão-ouro, independente do resultado obtido pelo teste em avaliação?
 6. A execução do teste em avaliação foi descrita com suficientes detalhes, permitindo a sua replicação?
 7. A execução do teste padrão-ouro foi descrita com suficientes detalhes, permitindo a sua replicação?
 8. Os resultados do teste em avaliação foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão-ouro?
 9. Os resultados do teste padrão-ouro foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste em avaliação?
 10. Os dados clínicos disponíveis para o laboratório foram os mesmos que são usados na prática rotineira?
 11. Os resultados indefinidos ou intermediários dos testes foram relatados?
 12. As perdas do estudo foram explicadas?
 - A. Descrição do processo de amostragem
 - B. Apresentação dos intervalos de confiança para os parâmetros de sensibilidade e especificidade
 - C. Descrição das características demográficas dos pacientes
- S. SIM; N. NÃO e I. não está claro.

QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies; STARD: Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy.

2.4 Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE

Pergunta: Deve-se usar Teste de detecção do antígeno lipoarabinomannan (LF - LAM, grau1) para diagnosticar Tuberculose em população HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

Sensibilidade	0.44 (95% CI: 0.33 para 0.55)
Especificidade	0.88 (95% CI: 0.82 para 0.93)

Prevalências	1%	10%	30%
--------------	----	-----	-----

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 10%	Probabilidade pré-teste de 30%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com Tuberculose)	11 estudos 5644 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	4 (3 para 5)	44 (33 para 55)	131 (100 para 164)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Tuberculose)								6 (5 para 7)	56 (45 para 67)	169 (136 para 200)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem Tuberculose)	11 estudos 5644 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	873 (809 para 917)	794 (735 para 833)	617 (572 para 648)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-positivos (Pacientes com Tuberculose incorretamente classificados)								117 (73 para 181)	106 (67 para 165)	83 (52 para 128)	

Explanations

a. Baixa similaridade nas estimativas de efeito e na sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos individuais, gerando alta heterogeneidade e inconsistência dos resultados.

Pergunta: Deve-se usar Teste de detecção do antígeno lipoarabinomannan (LF - LAM, grau2) para diagnosticar Tuberculose em população HIV positivo que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

Sensibilidade	0.42 (95% CI: 0.03 para 0.52)
Especificidade	0.92 (95% CI: 0.85 para 0.96)

Prevalências	1%	10%	30%
--------------	----	-----	-----

Desfecho	N ^o dos estudos (N ^o de pacientes)	Delineamento do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 10%	Probabilidade pré-teste de 30%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com Tuberculose)	9 estudos 3771 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	4 (0 para 5)	42 (3 para 52)	126 (10 para 157)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Tuberculose)								6 (5 para 10)	58 (48 para 97)	174 (143 para 290)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem Tuberculose)	9 estudos 3771 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	911 (845 para 948)	828 (769 para 862)	644 (598 para 671)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com Tuberculose incorretamente classificados)								79 (42 para 145)	72 (38 para 131)	56 (29 para 102)	

Explanations

a. Na avaliação do risco de viés realizada por critérios do QUADAS 2 e do STARD, três estudos foram considerados como de qualidade metodológica regular agregando alto risco de viés.

b. As estimativas de efeito dos estudos individuais não são similares e não ocorre sobreposição dos intervalos de confiança.

c. Observando a magnitude de efeito e amplitude do intervalo de confiança da estimativa, consideramos o intervalo de confiança pouco estreito..

2.5 Reporte das evidências publicadas pela Organização Mundial da Saúde sobre LF-LAM em comparação com testes convencionais para o diagnóstico de TB em adultos

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou em 2015 um relatório sobre o uso do teste LF-LAM para o diagnóstico e rastreamento da tuberculose ativa em PVHIV, um Programa de Desenvolvimento de Diretrizes foi convocado para avaliar os dados disponíveis sobre o uso do LF-LAM.

No que tange a comparação do teste LF-LAM com outros testes convencionais para a mesma indicação, a revisão sistemática conduzida pela OMS incluiu 4 estudos (Lawn 2014, Nakiyingi 2014, Peter 2012, Peter e Theron 2014) que compararam diretamente a microscopia LF-LAM e o escarro nos mesmos pacientes, envolvendo 800 pacientes HIV positivos com TB (36%) e 2.220 pacientes HIV positivos sem TB.

Também foram identificados três estudos (Lawn 2014, Nakiyingi 2014, Peter e Theron 2015) que compararam diretamente o LF-LAM e o Teste Rápido Molecular (Xpert® MTB/RIF) nos mesmos pacientes, envolvendo 1.223 pacientes HIV positivos, dos quais 433 (35,4%) tinham TB.

Como os testes convencionais exigiam escarro, a análise foi restrita aos pacientes que poderiam produzir escarro, possivelmente introduzindo viés de seleção para os estudos.

A sensibilidade combinada de LF-LAM foi de 37% (IC95%; 32-42%) em comparação com 47% (IC95%; 35-59%) para microscopia de escarro (usando um padrão de referência microbiológico). A especificidade combinada de LF-LAM foi de 95% (IC95%; 93-97%) *versus* 98% (IC95%; 93-100%) para microscopia de escarro.

A sensibilidade combinada de uma combinação entre LF-LAM e microscopia de escarro (teste positivo, padrão de referência microbiológico) foi de 62% (IC 95%; 50-73%), maior do que em qualquer teste isolado. Já a especificidade combinada de LF-LAM em combinação com a microscopia (padrão de referência microbiológico) foi de 91% (IC95%; 73-96%), menor do que qualquer teste aplicado isolado.

A sensibilidade combinada do Teste Rápido Molecular foi de 77% (IC95%; 64-85%), significativamente superior à do LF-LAM a 37% (IC95%; 30-43%), com um padrão microbiológico como referência. A especificidade combinada de LF-LAM foi de 96% (IC95%; 94-98%) em comparação com 96% (IC95%; 92-99%) para o Teste Rápido Molecular. Os estudos foram restritos aos pacientes que poderiam produzir escarro, que enviesaram esses estudos para a seleção de pacientes. Os resultados devem, portanto, ser interpretados com cautela.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Testes rápidos baseados na detecção do antígeno LAM na urina surgiram como possíveis alternativas para rastreamento e diagnóstico durante atendimento de PVHIV com suspeita de TB. O teste com base na urina teria vantagens sobre o teste com escarro, porque é fácil coletar e armazenar a urina e menores são os riscos de infecção associados à coleta de escarro. Além disso, o teste pode ser realizado em pacientes que não são capazes de produzir escarro e o resultado do teste pode ser interpretado em apenas 25 minutos após aplicação. Possibilitando diagnosticar TB pulmonar e extrapulmonar a partir de uma simples amostra de urina.

A avaliação das evidências mostrou aumento da sensibilidade do LF-LAM nos pacientes mais comprometidos, principalmente entre os pacientes com baixa contagem de células CD4. A sensibilidade e especificidade combinadas de LF-LAM em pacientes com limiares de CD4 ≤ 100 células/ μL foram de 55,4% e 87%, respectivamente. Quando essas estimativas são aplicadas a uma coorte hipotética de 1.000 pacientes HIV positivos com CD4 ≤ 100 células/ μL , onde 30% daqueles com sintomas realmente têm TB, o LF-LAM excluirá corretamente a maioria dos pacientes sem TB (609 de 700) e será capaz de diagnosticar corretamente pouco mais da metade dos pacientes com TB (166 de 300).

Com base no processo de avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE, a qualidade geral das evidências foi classificada como moderada a baixa, em grande parte devido as inconsistências e imprecisões nas estimativas de efeito dos estudos. Além disso, o viés de seleção dos estudos é um fator a ser considerado, como as diferenças metodológicas de cada estudo.

Relacionando os resultados publicados pela OMS descritos acima e os da evidências descrita por este relatório, pode-se observar que apesar do melhor desempenho diagnóstico do Xpert[®], já recomendado no algoritmo de diagnóstico de TB no Brasil, em relação aos outros testes e ao LF-LAM, existem limitações para tornar o Xpert[®] facilmente disponível em muitas unidades de saúde devido a necessidade de estrutura e equipamentos, sendo assim o LF-LAM mais viável para rastreamento e diagnóstico de TB em PVHIV com sintomas sugestivos de TB, já que é menos oneroso, produz resultados rápidos e não requer equipamentos ou estrutura laboratorial complexa.

Além disso, o LF-LAM combinado à microscopia de esfregaço pode aumentar o diagnóstico de TB no Brasil, pois a urina é uma amostra fácil de obter e o LF-LAM não requer a aplicação de protocolos de biossegurança. Permitindo ainda o diagnóstico de TB em diferentes locais onde as PVHIV têm maior dificuldade de acesso aos cuidados de saúde.

4. REFERÊNCIAS

1. Balcha, T. T., Winqvist, N., Sturegård, E., Skogmar, S., Reepalu, A., Jemal, Z. H., ... & Björkman, P. (2014). Detection of lipoarabinomannan in urine for identification of active tuberculosis among HIV-positive adults in E thio pian health centres. *Tropical Medicine & International Health*, 19(6), 734-742.
2. Bjerrum S, Kenu E, Lartey M, Newman MJ, Addo KK, Andersen AB, et al. Diagnostic accuracy of the rapid urine lipoarabinomannan test for pulmonary tuberculosis among HIV-infected adults in Ghana-findings from the DETECT HIV-TB study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2015;15(1):1–10.
3. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care urine test for tuberculosis screening among newly-diagnosed hiv-infected adults: A prospective, clinic-based study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2014;14(1):1–9.
4. Drain PK, Losina E, Coleman SM, Giddy J, Ross D, Katz JN, et al. Value of urine lipoarabinomannan grade and second test for optimizing clinic-based screening for HIV-associated pulmonary tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(3):274–80.
5. Stephen D. Lawn, Andrew D. Kerkhoff, Monica Vogt and RW. High diagnostic yield of tuberculosis from screening urine samples from HIV-infected patients with advanced immunodeficiency using the Xpert® MTB/RIF assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(3):289–94.
6. Nakiyingi L, Nonyane BAS, Ssengooba W, Kirenga BJ, Nakanjako D, Lubega G, et al. Predictors for MTB culture-positivity among HIV-infected smear-negative presumptive tuberculosis patients in Uganda: Application of new tuberculosis diagnostic technology. *PLoS One*. 2015;10(7):1–13.
7. Peter JG, Theron G, Muchinga TE, Govender U, Dheda K. The diagnostic accuracy of urine-based Xpert® MTB/RIF in HIV-infected hospitalized patients who are smear-negative or aputum scarce. *PLoS One*. 2012;7(7):1–8.
8. Peter J, Theron G, Chanda D, Clowes P, Rachow A, Lesosky M, et al. Test characteristics and potential impact of the urine LAM lateral flow assay in HIV-infected outpatients under investigation for TB and able to self-expectorate sputum for diagnostic testing. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2015;15(1):1–12.
9. Boyles TH, Griesel R, Stewart A, Mendelson M, Maartens G. Incremental yield and cost of urine Determine TB-LAM and sputum induction in seriously ill adults with HIV. *Int J Infect Dis*. 2018;75:67–73.
10. Drain PK, Gounder L, Sahid F, Moosa MYS. Rapid Urine LAM Testing Improves Diagnosis of Expectorated Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in an HIV-endemic Region. *Sci Rep [Internet]*. 2016;6(February):1–9.
11. Huerga H, Ferlazzo G, Bevilacqua P, Kirubi B, Ardizzoni E, Wanjala S, et al. Incremental yield of including determine-TB LAM assay in diagnostic algorithms for hospitalized and ambulatory HIV-positive patients in Kenya. *PLoS One*. 2017;12(1):1–15.
12. Kerkhoff AD, Barr DA, Schutz C, Burton R, Nicol MP, Lawn SD, et al. Disseminated tuberculosis among hospitalised HIV patients in South Africa: A common condition that can be rapidly diagnosed using urine-based assays. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7(1):1–11.
13. Lacourse SM, Pavlinac PB, Cranmer LM, Njuguna IN, Mugo C, Gatimu J, et al. Stool Xpert® MTB/RIF and urine lipoarabinomannan for the diagnosis of tuberculosis in hospitalized HIV-infected children. *Aids*. 2018;32(1):69–78.

14. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, Schutz C, Boulle A, Vogt M, et al. Diagnostic accuracy, incremental yield and prognostic value of Determine TB-LAM for routine diagnostic testing for tuberculosis in HIV-infected patients requiring acute hospital admission in South Africa: A prospective cohort. *BMC Med.* 2017;15(1):1–16.
15. Songkhla MN, Tantipong H, Tongchai S, Angkasekwinai N. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for diagnosis of active tuberculosis in adults with human immunodeficiency virus infection: A prospective cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):1–8.
16. Huerga H, Mathabire Rucker SC, Cossa L, Bastard M, Amoros I, Manhiça I, et al. Diagnostic value of the urine lipoarabinomannan assay in HIV-positive, ambulatory patients with CD4 below 200 cells/ μ l in 2 low-resource settings: A prospective observational study. *PLoS Med.* 2019;16(4):e1002792.

ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

LF-LAM para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas vivendo com HIV/AIDS

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica do teste LF-LAM para rastreamento e diagnóstico de TB ativa em PVHIV, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade do teste LF-LAM na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na elaboração da presente avaliação de custo-efetividade.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do teste LF-LAM para diagnóstico e rastreamento de tuberculose ativa em PVHIV suspeitas, comparado a três protocolos usados na prática clínica para diagnóstico de TB. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Adaptou-se o modelo apresentado pelo estudo de Orlando et al., 2018 (2) para a perspectiva do SUS em custos e valores de entrada ajustando conforme diretrizes do MS para estudos econômicos.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (3) (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	Reduzir as mortes relacionadas à TB entre as PVHIV é uma ação urgente de acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (UNAIDS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS). Assim, a presente análise teve o objetivo de estimar as relações de custo-efetividade dos esquemas terapêuticos acima descritos.
População-alvo	Os pacientes foram inscritos com idade igual ou superior a 18 anos, HIV positivo, tossiram por pelo menos 2 semanas ou apresentaram uma radiografia de tórax suspeita de TB e tinham contagens de CD4 ≤ 200 células/mm ³ .
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	1. Padrão: 4SS (positivo quando presente um sintoma entre: febre, tosse atual, sudorese noturna e perda de peso) e baciloscopia. 2. Teste Rápido Molecular da TB (TRM-TB) 3. LF-LAM e TRM-TB.
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	5% a custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por incapacidade
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada para determinar a robustez dos resultados dos parâmetros-chave.

4. MÉTODOS

4.1 População-alvo

O diagnóstico precoce e o início do tratamento, ampliando o controle da TB e do HIV no Brasil é de suma importância para redução da morbimortalidade atrelada a coinfeção TB-HIV, sendo assim, o Ministério da Saúde recomenda aos profissionais de saúde que, em todas as oportunidades de atendimento às pessoas vivendo com HIV, seja feita a investigação para TB. Da mesma forma, todas as pessoas diagnosticadas com TB devem ser testadas para o HIV.

Portanto, o estudo incluiu indivíduos adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, HIV positivo, apresentando tosse por pelo menos 2 semanas ou apresentaram uma radiografia de tórax suspeita de TB e tinham contagens de CD4 ≤ 200 células/mm³, o que caracteriza o paciente como suspeito de coinfeção TB-HIV.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS como fonte pagadora.

4.3 Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-efetividade são:

1. Padrão: 4SS (positivo quando presente um sintoma entre: febre, tosse atual, sudorese noturna e perda de peso) e baciloscopia.
2. TRM-TB - Teste rápido molecular da TB
3. LF-LAM

Apesar de ser o teste padrão ouro para o diagnóstico de TB, o teste de cultura não foi incluído na presente análise, pois não é considerado pela OMS como um teste de diagnóstico inicial devido à alta demanda de recursos e ao longo tempo para entrega dos resultados.

4.4 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de um ano.

4.5 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada para custos e desfechos foi de 5%, como preconizado por diretrizes para elaboração de estudos do Ministério da Saúde (1).

4.6 Desfechos

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade em anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês *Disability-Adjusted Life Year*; DALY).

Para os desfechos econômicos foram utilizados os dados de custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custo com os medicamentos, exames, procedimentos e eventos adversos. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise, uma vez que a perspectiva adotada se baseia no SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

4.7 Estimativa de recursos e custos

Para a presente análise foram incluídos somente os custos médicos diretos, contemplando custos com os exames (Tabela 1). O custo de recursos humanos necessário para administrar os diferentes testes não foi estimado.

Para o custo de tratamento, foi utilizado o valor referente ao tratamento com esquema básico (pessoa > 50 Kg) recomendado pelo MS no valor de R\$ 176,11. Para o custo do teste BACILOSCOPIA, TRM-TB e LF-LAM, usamos os valores relatados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimento, Medicamento e OPM do SUS (SIGTAP – Procedimento 02.02.08.004-8), reportados pela área técnica do MS envolvida com tuberculose (CGDR/DCCI/SVS/MS) e *Global Drug Facility*, respectivamente.

Tabela 1. Estimativa de custos dos comparadores.

Tecnologia	Custo	Fonte
BACILOSCOPIA DIRETA P/ BAAR TUBERCULOSE (DIAGNÓSTICA)	R\$ 4,20	SIGTAP
TRM-TB	R\$ 55,72	CGDR/DCCI/SVS/MS
LF-LAM	R\$ 18,97*	<i>Global Drug Facility</i> **

*Product Code: 106642. Determine TB LAM Ag (kit com 100 testes – U\$350,00). Valor convertido pela cotação do dólar dos últimos seis meses pelo Banco Central do Brasil (período de 22/05/2020 a 22/10/2020), média do dólar para o período de análise = R\$ 5,4215 (mínimo = R\$ 4,8888; máximo = R\$ 5,9366), disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacao>, acessado em 22/10/2020.

** GDF Product Catalog. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GFDiagnosticsCatalog.pdf>.

O ônus econômico para infecções transmitidas por TB foi estabelecido em 847 dólares por infecção, conforme avaliado por uma revisão sistemática anterior (4).

Os valores originais em dólar americano (USD) foram convertidos para real brasileiro (R\$) usando a cotação do dólar dos últimos seis meses pelo Banco Central do Brasil (período de 22/05/2020 a 22/10/2020), média do dólar para o período de análise = R\$ 5,4215 (mínimo = R\$ 4,8888; máximo = R\$ 5,9366), disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacao>, acessado em 22/10/2020.

4.8 Eficácia

O desempenho diagnóstico dos comparadores foi extraído de dois estudos anteriores. Os casos verdadeiro positivos, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo foram obtidos com base na sensibilidade e especificidade dos testes.

Benjamin et al., 2019(5) avaliaram o desempenho diagnóstico da LAM em pessoas vivendo com HIV usando o algoritmo da rede pública de saúde brasileira para o diagnóstico da TB. Utilizou-se um delineamento de estudo transversal

para inscrever 199 pacientes adultos em dois locais no Rio de Janeiro e dois em São Paulo. O estudo incluiu pacientes infectados pelo HIV com contagens de CD4+ ≤ 200 células/mm³ (no ensaio Alere PIMA CD4 na triagem do estudo), pacientes que tossiram por pelo menos 2 semanas ou apresentaram uma radiografia de tórax sugestiva de TB. LAM, em conjunto com a baciloscopia de escarro ou com o TRM-TB em comparação com a cultura *Mycobacterium tuberculosis* utilizada como padrão de referência.

O 4SS foi considerado positivo na presença de um dos seguintes sintomas: tosse, sudorese noturna, febre, perda de peso. Seu desempenho diagnóstico foi extraído do estudo Florida et al., 2017(6) já que nenhum dado brasileiro estava disponível (Tabela 2).

Tabela 2. Sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos.

Teste	Sensibilidade	Especificidade
4SS	77,5	70,4
BACILOSCOPIA	57,1%	98,0%
TRM-TB	62,9%	94,8%
LF-LAM	46,9%	90,7%

4.9 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a de custo-efetividade. O modelo de árvore de decisão, adaptado de Orlando et al, 2018 (2), apresenta um algoritmo com três alternativas (Figura 1).

Os valores de entrada do modelo assumem que todos os PVHIV foram tratados em um centro clínico com uma alta taxa de retenção no atendimento. O modelo considera como atraso no diagnóstico o tempo decorrido entre o primeiro teste falso negativo realizado e o diagnóstico de TB e atraso na organização do SUS o intervalo de tempo entre o diagnóstico da TB e o início de tratamento, devido ao atraso na entrega dos resultados.

Considerou-se ainda que, em média, os PVHIV são vistos no centro clínico a cada 6 meses (180 dias) para acompanhamento e contagem de CD4, portanto, durante a visita clínica subsequente, a TB seria identificada e tratada. A literatura médica afirma (7,8) que os pacientes com TB pulmonar ativa geralmente ainda são infecciosos por 15 dias após o início do tratamento anti-TB, embora essa suposição tenha sido amplamente debatida (2). O modelo considerou os pacientes infecciosos por 15 dias após o início do tratamento, visto que esse período ainda é amplamente considerado como a fase infecciosa para pacientes com TB em tratamento na maioria das diretrizes de cuidado (9).

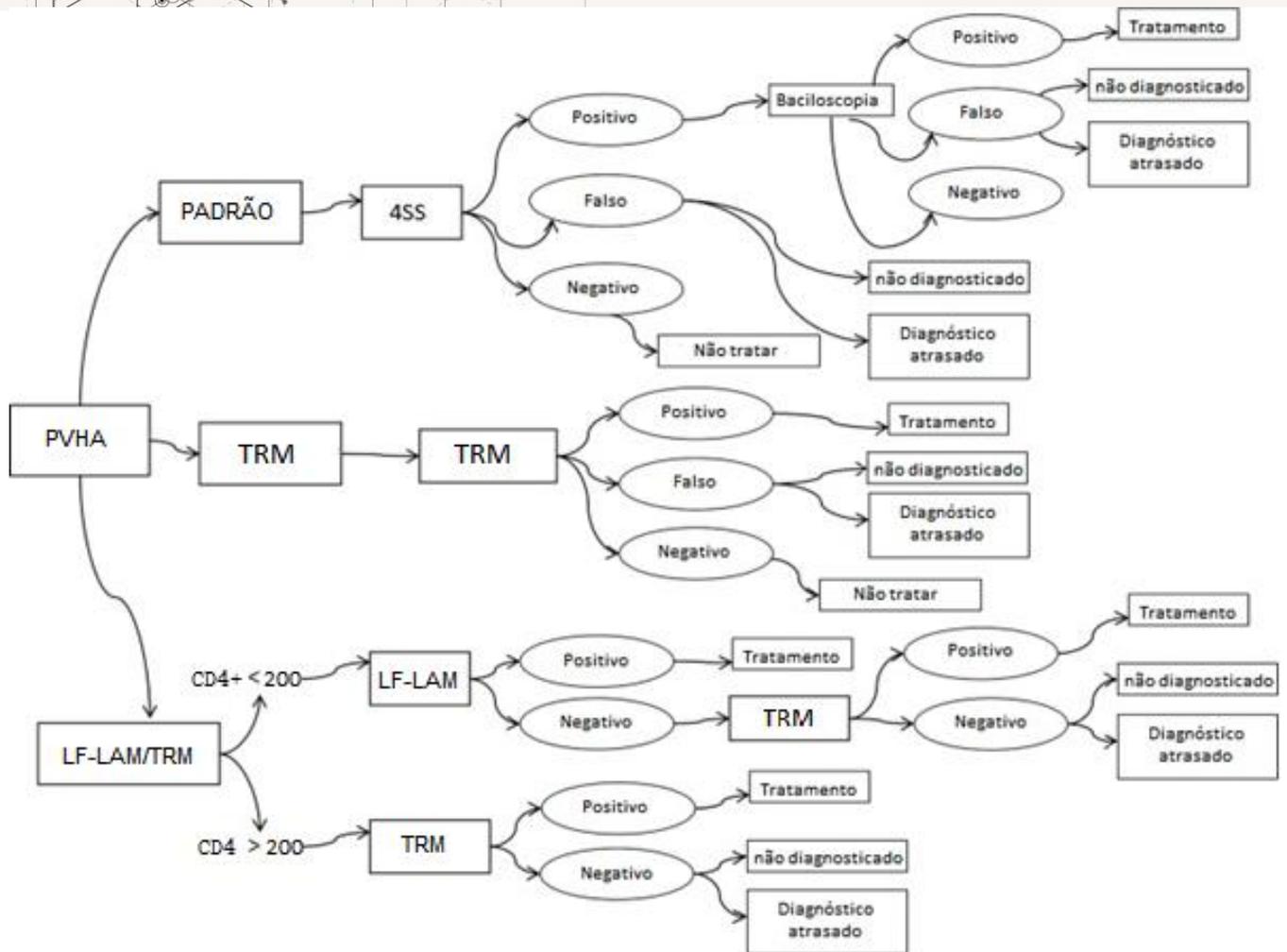


Figura 6. Modelo de árvore de decisão.

Além disso, durante o tempo decorrido entre o primeiro teste falso-negativo e o segundo teste positivo, o paciente ficaria infeccioso, portanto, outra consequência negativa importante é o aumento do número de infecções por TB recentemente transmitidas. O atraso total no diagnóstico e início do tratamento para os pacientes falsos negativos considerados foi de 195 dias (180 dias entre os dois testes mais 15 dias de período infeccioso). Tradicionalmente, o risco estimado de transmissão para um caso ativo de TB pulmonar é de 10 infecções por ano (10). Embora os pacientes infectados por HIV com TB sejam menos frequentemente contagiosos e apresentem taxas mais altas de baciloscopia-negativo (11), existem poucos dados disponíveis sobre o número de episódios de transmissão por ano para pacientes coinfectados com HIV-TB. Portanto, foi considerado um valor 50% menor para pacientes HIV-positivos, ou 5 novos casos de transmissão por ano. Como isso representa um dos parâmetros mais importantes na simulação, um intervalo de 2 a 10 novos casos foi considerado na análise de sensibilidade.

5. RESULTADOS

Uma simulação de coorte de 1.000 PVHIV foi utilizada para obtenção dos resultados apresentados a seguir, ambos os protocolos usando TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB geraram 957 e 968 DALYs salvos, respectivamente. O protocolo padrão apresentou menos DALY's do que TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB com uma diferença de 12 e 23 DALY's devido ao número total de pacientes infectados com TB tratados de acordo com a acurácia dos testes. Enfim, o protocolo padrão diagnosticou 1 caso de TB a menos do que outros testes.

O ICER por DALY salvo usando os testes TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB *versus* o protocolo padrão foram de R\$4.905,04 e R\$2.815,92.

No geral, o custo do diagnóstico e terapia de TB no LF-LAM/TRM-TB é menor do que os protocolos TRM-TB e protocolo padrão (Tabela 3). O protocolo padrão foi menos caro em comparação com o TRM-TB (custo incremental R\$ 18.046,86 para 1.000 pacientes) assim como o LF-LAM/TRM-TB em relação ao TRM-TB (custo incremental R\$ 51.006,00 para 1.000 pacientes).

Tabela 3. Custo total dos três testes.

	Custo do diagnóstico + tratamento (a)	Custo de infecções recentemente transmitidas devido ao atraso no diagnóstico e tratamento (b)	Custos diretos (a) + (b)	Custo de infecções transmitidas adicionais devido ao atraso na entrega dos resultados (atraso do sistema de saúde) (c)	Custos diretos e indiretos (a) + (b) + (c)
PADRÃO	R\$ 19.225,55	R\$ 637.672,65	R\$ 656.898,20	R\$ 327.514,71	R\$ 984.412,91
TRM-TB	R\$ 78.085,97	R\$ 429.202,75	R\$ 507.288,72	R\$ 495.171,05	R\$ 1.002.459,77
LF-LAM/TRM-TB	R\$ 83.991,77	R\$ 294.310,45	R\$ 378.302,23	R\$ 573.150,74	R\$ 951.452,97

5.1 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionada à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Fez-se uma análise de sensibilidade unilateral nos parâmetros-chave, variando cada parâmetro em amplas faixas de valores plausíveis, apoiados pela literatura sempre que possível, e avaliando o impacto nos resultados (Tabela 4).

Observou-se que os fatores que mais impactaram nos resultados foram a prevalência de TB em PVHIV e os custos dos testes.

Tabela 4. Análise de sensibilidade unilateral.

				Standard	MTB/RIF	LF-LAM / MTB/RIF	ICER B vs A
	Base	Min	Max	R\$ 695,13	R\$ 530,08	R\$ 390,81	R\$ 4.905,04
Sobrevivência para PVHIV e TB não tratados para TB, anos	0,665	0,500	2,000				
Risco de transmissão de TB (casos por ano)	5,00	2,00	10,00				
Prevalência de TB entre pacientes com HIV,%	9,40%	4,70%	14,10%				
Mortalidade sob cuidados (tratamento precoce),%	5,00%	2,50%	7,50%				
Mortalidade entre falsos negativos (tratamento tardio),%	20,00%	10,00%	30,00%				
Taxa de desconto	5,00%	0,00%	10,00%				
Sobrevivência para HIV e TB após o tratamento, anos	\$12,90	6,450	19,350				
Custo protocolo padrão	R\$3,00	R\$1,50	R\$ 4,50				
Custo Baciloscopia (por teste)	R\$4,20	R\$2,10	R\$ 6,30				
Custo TRM-TB (por teste)	R\$55,72	R\$27,86	R\$ 83,58				
Custo LF-LAM (por teste)	R\$18,97	R\$9,49	R\$ 28,46				
Custo da terapia básica de TB	R\$176,11	R\$88,06	R\$ 264,17				
Peso econômico de um novo caso de TB devido ao atraso no diagnóstico e tratamento	R\$4.590,74	R\$2.295,37	R\$ 6.886,11				
Dias de atraso no tratamento de caso de TB não diagnosticado	195,00	97,50	292,50				

6. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica 2a edição [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). 2014 [citado 20 de outubro de 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
2. ORLANDO, S. et al. Diagnóstico tardio e tratamento da tuberculose em pacientes HIV + em Moçambique: Uma análise de custo-efetividade dos protocolos de triagem com base na triagem de quatro sintomas, microscopia de esfregaço, teste LAM de urina e Xpert® MTB / RIF. *PLoS One*, v. 13, n. 7, pág. e0200523, 2018.
3. HUSEREAU, Don et al. Padrões de relatórios de avaliação econômica de saúde consolidados (CHEERS) - explicação e elaboração: um relatório da força-tarefa de boas práticas de relatórios de diretrizes de publicação de avaliação econômica de saúde da ISPOR. *Valor em Saúde*, v. 16, n. 2, pág. 231-250, 2013.
4. TANIMURA, Tadayuki et al. Financial burden for tuberculosis patients in low-and middle-income countries: a systematic review. *European Respiratory Journal*, v. 43, n. 6, p. 1763-1775, 2014.
5. BENJAMIN, Aline et al. Accuracy of Determine TB-LAM Ag to detect TB in HIV infected patients associated with diagnostic methods used in Brazilian public health units. *PLoS one*, v. 14, n. 9, p. e0221038, 2019.
6. FLORIDIA, Marco et al. Tuberculosis case finding with combined rapid point-of-care assays (Xpert® MTB/RIF and determine TB LAM) in HIV-positive individuals starting antiretroviral therapy in Mozambique. *Clinical Infectious Diseases*, v. 65, n. 11, p. 1878-1883, 2017.
7. RAMAKRISHNAN, C. V. et al. Influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 2-year period in close family contacts in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 24, n. 2, p. 129, 1961.
8. Kamat SR, Dawson JJY, Devadatta S, Wallace F, Janardhanam B, Radhakrishna S et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. *Bull World Health Organ*, 1966; 34: 517–32.
9. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf. Acessado em: 22 de outubro de 2020.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. World Health Organization tuberculosis fact sheet no. 104. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en>, 2010.
11. ESCOMBE, A. Roderick et al. The detection of airborne transmission of tuberculosis from HIV-infected patients, using an in vivo air sampling model. *Clinical Infectious Diseases*, v. 44, n. 10, p. 1349-1357, 2007.

ANEXO 3 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

LF-LAM para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas vivendo com HIV/AIDS

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário para incorporação no SUS do teste LF-LAM para rastreamento e diagnóstico de TB ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS. O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação do teste LF-LAM, para o diagnóstico de TB ativa em pessoas vivendo com HIV/AIDS, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Para avaliar as consequências financeiras decorrentes da incorporação do LF-LAM para rastreamento e diagnóstico de TB ativa em PVHIV que apresentam sintomas de TB, foi conduzida análise de impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário (1).

4. POPULAÇÃO E DIFUSÃO DA TECNOLOGIA

A população considerada para esta análise de impacto orçamentário foi a de PVHIV com sinais e sintomas suspeitos de TB com contagem de CD4+ < 200 células/mm³.

Para o cenário utilizando o **método epidemiológico** fez-se a projeção do número de PVHIV para os próximos cinco anos considerando a média da taxa de infecção (por 100.00 hab.) de casos de AIDS notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAL), declarados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8 e Carga Viral/Sistema Informatizado de Controle Logístico de Medicamentos (SISCEL/SICLOM) dos últimos cinco anos reportados (Tabela 1). A mesma taxa de infecção (19,08 para 100.00 habitantes) foi aplicada ano a ano devido as limitações em estimar o comportamento desses dados, dado que a taxa é variável e está em queda.

Em 2019, um total de 49.504 PVHIV realizaram a primeira contagem de T-CD4+ na rede pública de saúde. Dessas, 7.741 (16%) apresentaram primeiro CD4+ inferior a 100 células/mm³ e 5.500 (11%) entre 100 e 199 células/mm³, totalizando 13.241 PVHIV (27%) com primeiro CD4+ inferior a 200 células/mm³. Do total de PVHIV, 27.002 PVHIV (54%) tiveram CD4+ > 350 células/mm³. Usou-se essas estimativas para aproximar e extrapolar o número de PVHIV com contagem de CD4+ inferior a 200 células/mm³ e elegíveis ao teste LF-LAM se apresentarem os sinais e sintomas de TB como descrito anteriormente neste documento.

Tabela 11. Estimativa da população elegível (a).

	2021	2022	2023	2024	2025
Pop. Brasileira	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093
PVHIV	983.286	1.000.514	1.017.742	1.034.970	1.052.198
PVHIV com CD4+ < 200 células/mm³	265.487	270.138	274.790	279.441	284.093

Foi considerado na análise uma difusão de mercado de 50% no primeiro ano de incorporação e incrementos de 10% ao ano até 2025, totalizando 100% da população elegível para realização de testes LF-LAM durante o período, valor que se justifica pela estruturação da rede de atendimento, assistência e logística para correta utilização da tecnologia (Tabela 2).

Tabela 2. Estimativa da população elegível (b).

	2021	2022	2023	2024	2025
PVHIV com CD4+ < 200 células/mm³	265.487	270.138	274.790	279.441	284.093
Market-share	50%	60%	70%	80%	90%
Pop. Elegível	132.743	162.083	192.353	223.553	255.684

Para o cenário pelo **método de demanda aferida** avaliou-se a série histórica de culturas para micobactérias e testes de sensibilidade realizados pelos LACEN nos últimos cinco anos como no Relatório de Recomendação da Conitec nº 548 (2) para estimar a demanda aferida por teste diagnóstico de TB na população geral e, em seguida, foi aplicada uma taxa de 8,4% (3) referente aos casos novos de TB positivos para HIV (Tabela 3).

Tabela 3. Estimativa da população elegível (c).

	2021	2022	2023	2024	2025
Cultura para micobactérias	125.069	137.575	151.333	166.466	183.112
Teste de sensibilidade	19.509	21.460	23.606	25.967	28.563
Total de testes realizados	144.578	159.035	174.939	192.433	211.676
% PVHIV			8,4%		
Pop. elegível	12.145	13.359	14.695	16164	17.781

5. CUSTOS

Foi considerado o custo de aquisição dos testes LF-LAM usados na análise de custo-efetividade descrita anteriormente neste documento.

Tabela 4. Estimativa de custos dos comparadores.

Tecnologia	Preço Unitário	Fonte
LF-LAM	R\$ 18,97*	Global Drug Facility**

*Product Code: 106642. Determine TB LAM Ag (kit com 100 testes – U\$350,00). Valor convertido pela cotação do dólar dos últimos seis meses pelo Banco Central do Brasil (período de 22/05/2020 a 22/10/2020), média do dólar para o período de análise = R\$ 5,4215 (mínimo = R\$ 4,8888; máximo = R\$ 5,9366), disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacao>, acessado em 22/10/2020. ** GDF Product Catalog. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFDiagnosticsCatalog.pdf>.

6. RESULTADOS

Com base nas premissas supracitadas, sobre o cálculo adotado para identificação das populações elegíveis e custos da tecnologia a serem considerados em cada cenário simulado, os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados a seguir.

A Tabela 5 apresenta o impacto orçamentário incremental pelo método epidemiológico e a Tabela 6 pelo método de demanda aferida de acordo com o horizonte temporal de cinco anos. Para cada ano avaliado foi apresentado o impacto orçamentário incremental (IOI).

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental pelo método epidemiológico.

	2021	2022	2023	2024	2025
Preço Unitário LF-LAM	R\$ 18,97				
População	132.743	162.083	192.353	223.553	255.684
IOI (R\$)	R\$ 2.518.146,28	R\$ 3.074.719,59	R\$ 3.648.940,92	R\$ 4.240.810,27	R\$ 4.850.327,64

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental pelo método de demanda aferida.

	2021	2022	2023	2024	2025
Preço Unitário LF-LAM	R\$ 18,97				
População	12.145	13.359	14.695	16164	17.781
IOI (R\$)	R\$ 230.382,15	R\$ 253.419,09	R\$ 278.761,80	R\$ 306.638,14	R\$ 337.301,95

7. LIMITAÇÕES

O método epidemiológico pode superestimar a população elegível devido as limitações das inferências. A taxa de pacientes com contagem de células CD4+ pode não refletir a realidade já que o dado foi estimado de uma população que realizou o exame de contagem pela primeira vez no SUS.

Não foi possível estimar o percentual dentre todas as PVHIV no Brasil que apresentam contagem de células CD4+ < 200 células/mm³ como também não foi encontrado na literatura uma estimativa de casos suspeitos de TB e número de casos confirmados.

Deve-se considerar também que a suspeita e investigação diagnóstica de TB muitas vezes pode estar atrelado a descoberta do *status* para infecção pelo HIV, dados do Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020 descrevem que 76,1% dos casos novos de TB conheciam seu *status*.

Outra limitação está relacionada à variação cambial do dólar que influencia na aquisição de medicamentos via organismos internacionais, fazendo com que o impacto orçamentário ficasse subestimado em um eventual aumento da moeda americana.

8. REFERÊNCIAS

1. MS. Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. 2014 [citado 22 de outubro de 2020]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>.
2. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Conitec Nº 548. Agosto/2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CulturaLiquidada_ILTB_548_34_2020_final.pdf.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente. Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2020>. Acessado em 20/10/2020.

