

Relatório de **recomendação**

Nº XXX

PRODUTO

Março / 2021

Teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CRAG-LFA)* para rastreamento de infecção por *Cryptococcus* e diagnóstico de meningite criptocócica em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV)

2021 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

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Elaboração do parecer técnico-científico

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

Elaboração da avaliação econômica e análise do impacto orçamentário

Cid Manso de Mello Vianna – UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui – UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

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

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – 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 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- 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	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
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. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no rastreio de infecção por <i>Cryptococcus</i> em PVHIV com células CD4+ ≤ 200 células/mm ³ comparado ao teste CRAG-LA.	13
Figura 2. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV comparado ao teste de tinta da China.....	14
Figura 3. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Huang e colaboradores (2015).	14
Figura 4. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Temfack e colaboradores (2020).	15
Figura 5. Esquema de estados de transição do modelo de rastreamento de PVHIV ≤ 200 cél/mm ³ assintomáticos para meningite criptocócica.	16
Figura 6. Esquema representativo dos estados de transição no modelo de rastreamento PVHIV sintomáticos para MC. 19	
Figura 7. Representação do teste CRAG-LFA – IMMY	26
Figura 8. Representação do teste CRAG-LFA – Biosynex, CryptoPS.....	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	11
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.....	17
Tabela 2. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV CD4 ≤ 200 cél/mm ³ assintomáticos.	18
Tabela 3. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV CD4 ≤ 200 cél/mm ³ assintomáticos.	18
Tabela 4. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.....	20
Tabela 5. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV sintomáticos.....	20
Tabela 6. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV sintomáticos.....	21
Tabela 7. Consulta aos registros sanitários da Anvisa.....	25
Tabela 8. Consulta aos registros sanitários do FDA.....	26
Tabela 9. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA informada pelo fabricante	26
Tabela 10. Consulta ao banco de dados de patentes.....	27

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO.....	10
4.1. Diagnóstico	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	11
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	12
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	12
7.1. Pergunta 1: CrAg no rastreamento da infecção criptocócica em PVHIV com CD4+ ≤ 200 células/mm ³	13
7.2. Pergunta 2: CrAg no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV.....	13
7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE) e qualidade metodológica.....	15
8. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	16
8.1. Análise de custo-efetividade: CRAG-LFA no rastreamento da infecção criptocócica em PVHIV com CD4+ ≤ 200 células/mm ³	16
8.2. Análise de custo-efetividade: CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV	19
8.3. Análise de impacto orçamentário: CRAG-LFA no rastreamento da infecção criptocócica em PVHIV com CD4+ ≤ 200 células/mm ³	22
8.4. Análise de impacto orçamentário: CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica	22
9. ACEITABILIDADE.....	23
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	24
11. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	24
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	25
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	28
15. REFERÊNCIAS	30
ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	33
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	61
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	91

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas sobre a sensibilidade e especificidade e evidências econômicas do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com células CD4+ \leq 200 cél/mm³ e ainda, para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda é originária da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec em parceria com a Universidade do Estado do Rio de Janeiro, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA).

Indicação: 1) Rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³. 2) Diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, em amostra de líquido.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

Contexto: A criptococose é uma micose sistêmica causada por duas espécies do basidiomiceto encapsulado do gênero *Cryptococcus*. A infecção acomete principalmente o sistema nervoso central (SNC) e o trato respiratório e sua apresentação mais comum é a meningite criptocócica (MC) ou meningoencefalite. Mundialmente, a MC é resultado de cerca de 15% de todas as mortes relacionadas ao HIV. Estima-se que os 223.100 casos de MC, em 2014, resultaram em 181.100 óbitos, sendo 75% (135.900) na África Subsaariana, seguida pelo Sudeste Asiático e América Latina. Após o surgimento da terapia antirretroviral (TARV) para o HIV, a incidência da criptococose diminuiu significativamente em países desenvolvidos (39%), entretanto, a incidência e a mortalidade pela infecção criptocócica ainda é extremamente alta em países com epidemia de HIV incontrolada e acesso limitado aos medicamentos e aos cuidados de saúde.

Perguntas de pesquisa: 1) O teste CRAG-LFA é sensível e específico no rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PVHIV com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³ comparado ao teste de aglutinação do látex? 2) O teste CRAG-LFA é sensível e específico no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, se comparado ao teste de aglutinação do látex e tinta da China, em amostra de líquido?

Evidências clínicas: Para a Pergunta 1 de pesquisa, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no rastreamento da infecção criptocócica foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 99% a 100%, em relação ao teste de aglutinação por látex (CRAG-LA). Já a sensibilidade combinada dos dois estudos primários incluídos foi 100% (IC95%; 96 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 99 - 100). Para a Pergunta 2 de pesquisa, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 98% a 99%. A sensibilidade combinada dos três estudos primários meta-analisados foi de 100% (IC95%; 92 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 97 - 100), em relação ao teste de tinta da China. Como evidências analisadas para responder à Pergunta 2 de pesquisa, também foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise, a primeira reportou que os valores de sensibilidade e especificidade combinados de CRAG-LFA no líquido foram 98,9% (IC 95%, 97,9% a 99,5%) e 98,9% (IC 95%, 98,0% a 99,5%), respectivamente, já a segunda revisão descreveu que, no líquido, CRAG-LA (10 coortes diagnósticas, 1810 participantes) teve uma sensibilidade resumida de 97,1% (91,9 - 99) e uma especificidade de 99,1% (93,8 - 99,9) enquanto o teste CRAG-LFA (6 coortes diagnósticas, 3.099 participantes) teve uma sensibilidade resumida de 99,5% (97,2 - 99,9) e especificidade de 99,5% (94,2 - 99,9). Embora houvesse alguma evidência estatística fraca de que o CRAG-LFA pode ter melhor sensibilidade no líquido ($p = 0,07$) do que CRAG-LA, suas especificidades foram comparáveis ($p = 0,54$).

Evidências econômicas: Foi conduzida avaliação econômica do tipo Microsimulação de Monte Carlo, com horizonte temporal de um ano. Considerou-se dois desfechos primários de efetividade: anos de vida e anos de vida ajustados por qualidade (QALY). A análise de custo-efetividade mostrou que os dois testes, CRAG-LA e CRAG-LFA, são custo-efetivos, dominando a alternativa tinta da China e o cenário de não realização do rastreamento. Para o diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticas o uso do teste diagnóstico CRAG-LFA revelou-se custo-efetivo comparado ao teste CrAg-LA, e ao teste tinta da China. A análise de sensibilidade determinística e probabilística indica um favorecimento, na maioria das vezes, do teste CRAG-LFA.

Análise de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada para um horizonte temporal de cinco anos, assumindo-se um *market share* inicial de 20% para o LFA, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano. Para a pergunta 1 de pesquisa a incorporação de LFA teria um custo adicional de aproximadamente 52,7 milhões de reais. Estimou-se também o impacto orçamentário de 100% de adoção do rastreamento em PVHIV CD4+ ≤ 200 cél/mm³ assintomáticos. Nesse contexto, ocorreria uma economia da ordem de 55 milhões de reais em cinco anos. Para a pergunta 2, para cada 1.000 PVHIV por ano, em cinco anos teríamos 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27.

Recomendações Internacionais: Foi realizada busca por recomendações de uso do teste CRAG-LFA por outras instituições e agências de ATS, a recomendação identificada é proveniente da Organização Mundial da Saúde (OMS). De acordo com a OMS, o diagnóstico e o tratamento precoce da meningite criptocócica são essenciais para reduzir a mortalidade por doença criptocócica em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A recomendação do órgão é para que os países deem prioridade a ensaios de antígeno criptocócico de diagnóstico rápido, de preferência ensaios de fluxo lateral como o CRAG-LFA, para uso no líquido, soro, plasma ou sangue total. Para adultos, adolescentes e crianças vivendo com HIV com suspeita de um primeiro episódio de meningite criptocócica, a punção lombar imediata com medição da pressão de abertura do líquido e aplicação de um teste diagnóstico rápido para o antígeno criptocócico é recomendado como o preferido abordagem diagnóstica.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados dois outros testes registrados no segundo semestre de 2020 na Anvisa: *CrAg Lateral Flow Assay* e Biosynex® *CryptoPS* como testes rápidos CRAG-LFA. Na técnica de LA foram localizados 4 (quatro) registros sanitários na ANVISA. Já no FDA foram encontrados 3 (três) registros sanitários, sendo 1 (um) utilizando a técnica de sonda de DNA. Também foram consultadas as bases de dados de Propriedade Intelectual da WIPO e Espacenet Patent para buscar depósitos de testes de diagnósticos para meningite criptocócica. A consulta buscou os dados recentes de depósitos concedidos entre 2017 e 2020. Foram localizadas 05 patentes concedidas, sendo 04 (quatro) para metodologias em biologia molecular e um (1) para espectroscopia de Raman

Considerações Finais: Dadas as evidências apresentadas, o teste CRAG-LFA tem potencial custo-efetivo para o rastreamento da infecção criptocócica e prevenção da mortalidade relacionada à meningite criptocócica em PVHIV.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste *point of care* de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreio de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+ ≥ 200 células/mm³ e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de células CD4+. Os membros do plenário concordaram, a partir das evidências apresentadas que o teste diagnóstico é custo-efetivo, tem baixo impacto orçamentário e, além disso, foi considerado um teste de fácil aplicação na prática clínica, superando os testes já disponíveis, utilizados como comparadores. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

A criptococose, também denominada blastomicose europeia, doença de Busse-Buschke ou torulose, é uma micose sistêmica causada por duas espécies do basidiomiceto encapsulado do gênero *Cryptococcus*: *C. neoformans* e *C. gattii* (1).

Anteriormente, considerada uma infecção sistêmica incomum que ocorria em pacientes com outras causas de imunodepressão, como o uso de corticoides, diabetes *mellitus*, doença de Hodgkin, lúpus eritematoso sistêmico ou a outro tratamento imunossupressivo (2,3), a infecção criptocócica causada por ambas as variedades de *C. neoformans* acomete principalmente o sistema nervoso central (SNC) e o trato respiratório, seguidos de focos secundários menos comuns na pele, ossos, rins, suprarrenal, entre outros (4).

A apresentação mais comum da infecção é a meningite criptocócica ou meningoencefalite, que se tornou nas últimas décadas, uma infecção de importância global com até 1 milhão de novos casos anualmente (5). Esta condição é associada à infecção pelo *Cryptococcus gattii* tendo apresentações aguda ou subaguda de lesões focais únicas ou múltiplas no SNC, associadas ou não a um quadro meníngeo (4).

Mundialmente, a meningite criptocócica é resultado de cerca de 15% de todas as mortes relacionadas ao HIV (6). Estima-se que os 223 100 casos de meningite criptocócica, em 2014, resultaram em 181 100 óbitos, sendo 75% (135 900) na África Subsaariana, seguida pelo Sudeste Asiático e América Latina (7).

Após o surgimento da terapia antirretroviral (TARV) para o HIV, a incidência da criptococose diminuiu significativamente em países desenvolvidos (39%), entretanto, a incidência e a mortalidade pela infecção criptocócica ainda é extremamente alta em países com epidemia de HIV incontrolada e acesso limitado aos medicamentos e aos cuidados de saúde (8,9).

4.1. Diagnóstico

No Brasil, a taxa de mortalidade por criptococose é substancial, relatada na faixa de 45% a 65%, independentemente da presença de fatores de risco como a associação ao HIV, bem como da forma primária da doença (10). Além disso, os pacientes que se recuperam de um quadro de meningite criptocócica podem apresentar comprometimento neurológico e sensorial a longo prazo (≥ 3 meses após o diagnóstico), resultando em incapacidade e má qualidade de vida (11,12).

O SUS disponibiliza diferentes métodos para diagnóstico da criptococose. O método convencional inclui obrigatoriamente o exame direto com tinta da china e a cultura da amostra em ágar Sabouraud (13).

O método da tinta da china, ou tinta nanquim, consiste na microscopia direta do líquor, secreções ou exsudatos, aspirado subcutâneo, pus, urina, soro, plasma ou sangue para visualização das leveduras (13), enquanto a cultura em ágar Sabouraud dextrose (ASD), método diagnóstico padrão-ouro, consiste na incubação das leveduras por um período <7 dias e temperatura entre 25°C a 37°C (13).

A biologia molecular pode ser aplicada para identificação e diferenciação das espécies de *C. neoformans* e *C. gattii*, sendo a técnica baseada na reação em cadeia da polimerase PCR (reação em cadeia da polimerase, do inglês (*polymerase chain reaction*), a mais utilizada (14). Já o diagnóstico sorológico pode ser utilizado tanto para detectar antígenos como para pesquisa de anticorpos. O teste por aglutinação de látex (CRAG-LA) e o teste de ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimático) são os mais indicados para o diagnóstico por apresentarem altas sensibilidade e especificidade. Embora comumente possam produzir um resultado falso negativo em infecções precoces (15,16).

Em 2011, o teste imunocromatográfico de fluxo lateral (LFA) (Immy, Inc., Norman, OK, EUA) foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para detecção do antígeno criptocócico no líquor e no soro (17). Este ensaio é um teste rápido de diagnóstico que fornece um resultado definitivo em ≤10 min a baixo custo e não existe estrutura física especializada. É estável à temperatura ambiente, de fácil uso e interpretação (18).

Em pacientes com infecção pelo HIV é recomendada a investigação da etiologia fúngica em todos os casos de pneumonia através de exames de imagem (radiografia e/ou tomografia de tórax) além dos exames supracitados. O exame de imagem evidencia, nos pacientes com HIV e criptococose, um infiltrado intersticial e opacidade intersticial difusa enquanto no paciente imunocompetente há predominância de nódulos pulmonares (4).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório é o teste, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para diagnóstico de meningite criptocócica, cujas informações estão apresentadas no **Quadro 1**, abaixo.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produto para saúde
Nome comercial	<i>CrAg Lateral Flow Assay</i> – Estados Unidos da América <i>Cryptococcus</i> Teste Rápido – Brasil
Detentor do registro	Alamar Tecno Científica Ltda - Brasil
Fabricante legal	Alamar Tecno Científica Ltda – Brasil (importação)
Indicação aprovada na Anvisa	Diagnóstico qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos de polissacarídeos capsulares de <i>Cryptococcus</i> (<i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i>).
Configuração do kit	O kit é comercializado na seguinte configuração: <ul style="list-style-type: none"> • Diluente de amostra (2,5 ml): tampão glicina-salina contendo agentes bloqueadores e um conservante; • Diluente de titulação (6,0 ml): tampão glicina-salina contendo um conservante; • 50 tiras de teste em frasco dessecante;

	<ul style="list-style-type: none"> • Controle positivo (1,0 ml): tampão glicina-salina enriquecida com antígeno criptocócico (cepa 184A); • Instruções de uso.
Descrição do método	<p>Amostra e diluente de amostra são adicionados em recipiente apropriado, tais como microtubos, placa de microtitulação ou tubos de ensaio, e a extremidade absorvente da tira teste é mergulhado nesta mistura. Uma certa região da membrana da tira está impregnada com anticorpos anti-<i>Cryptococcus</i> monoclonais conjugados com ouro coloidal. Se o antígeno criptocócico estiver presente na amostra este se liga ao conjugado fixado formando um complexo antígeno-anticorpo-conjugado. Esse complexo sobe pela membrana da tira por ação da capilaridade e, ao passar pela área do teste, reage com o anticorpo anti-<i>Cryptococcus</i> monoclonal impregnado, formando uma reação do tipo “sanduíche”, visualizada pelo aparecimento de uma faixa transversal em relação a tira teste. Independente da presença ou não do antígeno o complexo ou somente o conjugado continua subindo para a região do controle e devido a reatividade dos reagentes reage com anticorpo fixado nesta região desenvolvendo uma outra faixa. Um teste positivo resulta no aparecimento de 2 faixas (uma na região do teste e outra na região do controle) e um teste negativo resulta na formação de apenas uma faixa na região do controle. Se a faixa do controle não aparecer, o resultado do teste não é válido.</p>
Preço para incorporação	<p>O preço cotado pela Distribuidora do teste (INTERLAB - Distribuidora de Produtos Científicos Ltda.) é de aproximadamente R\$ 1.500,00 por <i>kit</i> completo, com 50 tiras de teste, ou seja, cerca de R\$ 30,00 para realização do teste em uma amostra. A consulta ao valor do teste foi realizada pela SVS no primeiro semestre de 2020.</p>

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e informações do fabricante legal (19).

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A criptococose é considerada uma micose emergente e, atualmente, constitui em sério problema de saúde pública, sobretudo quando evolui para o quadro de meningoencefalite, cuja progressão causa sequelas irreversíveis quando não diagnosticada e tratada adequadamente.

O diagnóstico precoce do antígeno criptocócico em amostras clínicas para identificar, de forma precoce, a criptococose assintomática é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), desde 2018, antes do início ou reinício da TARV de todos os adultos e adolescentes que vivem com HIV e apresentam contagem de células CD4+ inferior a 100 células/mm³. Também há recomendação para o rastreamento da infecção em pacientes com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/mm³.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para realizar a busca sistematizada por evidências, a Secretaria-Executiva da Conitec elaborou duas perguntas de pesquisa:

- **PERGUNTA 1:** O teste CRAG-LFA é sensível e específico no rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PVHIV com células CD4+ \leq 200 cél/mm³ comparado ao teste de aglutinação do látex?
- **PERGUNTA 2:** O teste CRAG-LFA é sensível e específico no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, se comparado ao teste de aglutinação do látex e tinta da China, em amostra de líquido?

Os detalhes sobre a estruturação das perguntas de pesquisa de acordo com o acrônimo PIROS, as plataformas de buscas consultadas, descritores e operadores booleanos utilizados e critérios de seleção são descritos no Anexo 1 deste relatório.

Ao final da seleção, oito estudos foram incluídos, sendo seis estudos primários de acurácia diagnóstico, do tipo transversal, e duas revisões sistemáticas com meta-análise.

7.1. Pergunta 1: CrAg no rastreo da infecção criptocócica em PVHIV com CD4+ ≤ 200 cél/mm³

A **Figura 1**, abaixo, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades estimadas dos dois estudos transversais (20,21) incluídos na revisão sistemática para responder à pergunta 1 de pesquisa. No *forest plot* cada estudo é representado por um quadrado azul e seus intervalos de confiança (IC) de 95% por uma linha horizontal preta, individualmente. Os valores dos resultados dos testes são o número de cada tipo de resultado verdadeiro positivo (TP), falso positivo (FP), falso negativo (FN) e verdadeiro negativo (TN). As análises foram realizadas usando os *softwares* Meta-DiSc 1.4 e Review Manager 5.4.1. A caracterização de ambos os estudos está detalhada no Anexo 1 deste relatório.

Para os estudos individuais, as estimativas de sensibilidade foram de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 99% a 100%. A sensibilidade combinada dos estudos, segundo a meta-análise, foi 100% (IC95%; 96 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 99 - 100). Cabe ressaltar que as amostras biológicas analisadas no estudo de Longley et al. (2016) foram soro e plasma, sem distinção entre pacientes e no estudo de Rugemalila et al. (2013) foi utilizado apenas o soro. O teste de referência é o CRAG-LA.

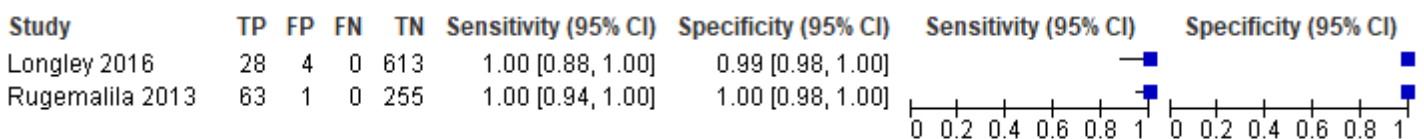


Figura 1. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no rastreo de infecção por *Cryptococcus* em PVHIV com células CD4+ ≤ 200 células/mm³ comparado ao teste CRAG-LA.

Fonte: Elaboração própria.

7.2. Pergunta 2: CrAg no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV

A **Figura 2**, a seguir, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades estimadas de cada estudo incluído na revisão sistemática (22–24), para responder à pergunta 2 de pesquisa, e seus intervalos de confiança. Vale relatar que o estudo de Gitonga e colaboradores (2019) (25) também incluído na revisão não relatou os valores de TP, FP, TN e FN, portanto, este estudo não foi computado na meta-análise. A Secretaria-Executiva da Conitec entrou em contato com os autores para solicitar os dados, mas sem sucesso até a finalização do texto deste relatório.

Individualmente, a estimativa de sensibilidade entre os estudos foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 98% a 99%. A sensibilidade combinada dos estudos, segundo a meta-análise, foi 100% (IC95%; 92 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 97 - 100). A amostra biológica analisada nos estudos é o líquido e o teste de referência foi a tinta da China.

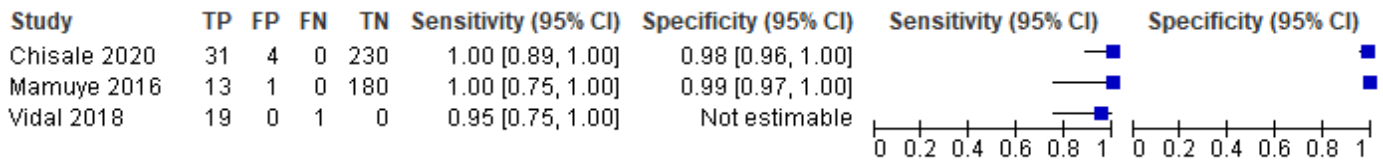


Figura 2. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV comparado ao teste de tinta da China.

Fonte: Elaboração própria

A **Figura 3**, a seguir, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades e intervalos de confiança estimados de cada estudo analisado na revisão sistemática de Huang e colaboradores (2015) (26), individualmente. Foi conduzida uma meta-análise de 12 estudos, com objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica do teste CRAG-LFA em amostras de soro, líquido e urina. Os valores combinados de sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no líquido foram 98,9% (IC 95%, 97,9% a 99,5%) e 98,9% (IC 95%, 98,0% a 99,5%), respectivamente. Os autores identificaram uma heterogeneidade (I^2 - I-quadrado) significativa para todos os desempenhos do teste acima de 50%, exceto para a sensibilidade do teste no líquido que foi de 18,90%. Embora o valor I^2 do subgrupo de CRAG-LA em amostra de líquido tenha sido de 50,2%, a sensibilidade e especificidade foram 96,9% (IC 95%, 92,9% a 99,0%) e 98,7% (IC 95%, 95,3% para 99,8%), respectivamente.

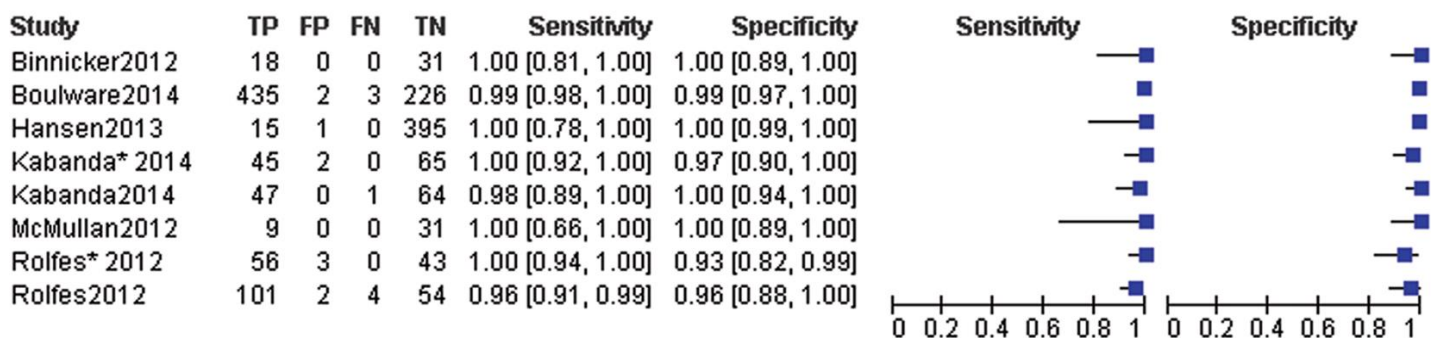


Figura 3. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Huang e colaboradores (2015).

A **Figura 4**, a seguir, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades e intervalos de confiança estimados de cada estudo analisado na revisão sistemática de Temfack e colaboradores (2020) (27).

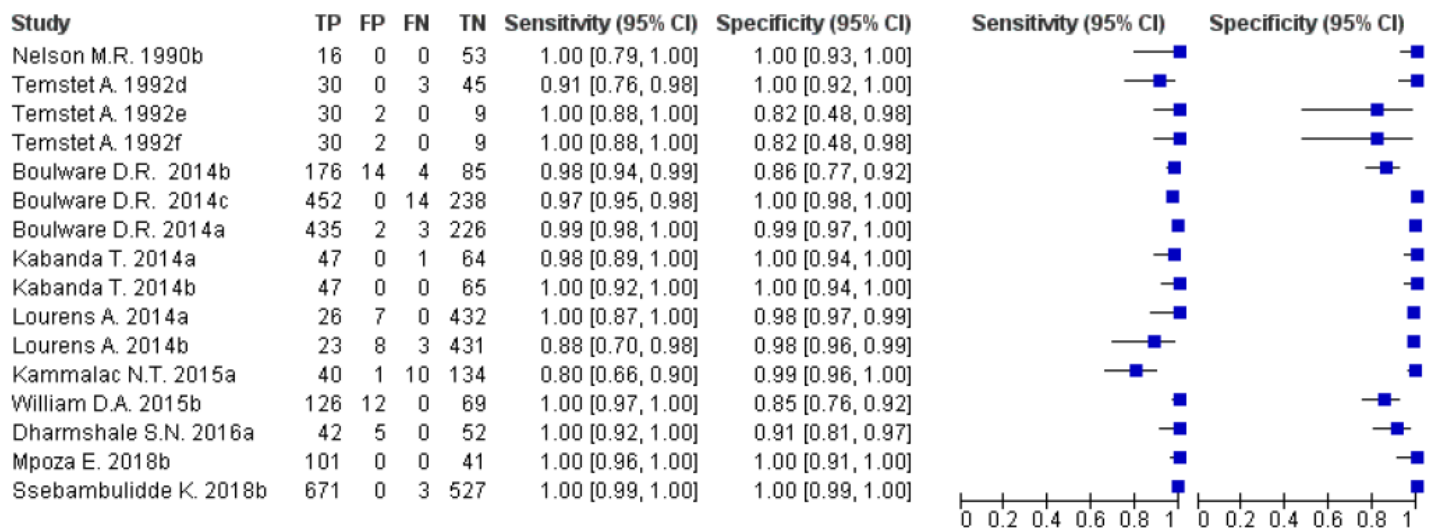


Figura 4. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Temfack e colaboradores (2020).

O padrão de referência foi a identificação direta de leveduras por microscopia de líquido ou de colônias cultivadas e coradas com tinta da China. Em termos de tecnologias de detecção de CrAg, 7 de 11 (63,6%) estudos avaliaram CRAG-LA (613 participantes) e quatro (36,4%) avaliaram CRAG-LFA (2987 participantes). CrAg foi avaliado apenas no líquido em cinco estudos (1654 participantes). No líquido, CRAG-LA (10 coortes diagnósticas, 1810 participantes) teve uma sensibilidade resumida de 97,1% (91,9 - 99,0) e uma especificidade de 99,1% (93,8 - 99,9) e CRAG-LFA (6 coortes diagnósticas, 3.099 participantes) teve uma sensibilidade resumida de 99,5% (97,2 - 99,9) e especificidade de 99,5% (94,2 - 99,9). Embora houvesse alguma evidência estatística fraca de que o CRAG-LFA pode ter melhor sensibilidade no líquido ($p = 0,07$) do que CRAG-LA, suas especificidades foram comparáveis ($p = 0,54$). Algumas limitações devem ser consideradas nesta revisão com meta-análise. Em alguns dos estudos sobre líquido, por exemplo, a precisão do diagnóstico pode ter sido superestimada por causa dos padrões de referência compostos. Além disso, a comparação dos desempenhos de CRAG-LA e CRAG-LFA foi indireta, pois apenas um estudo avaliou ambos os testes no líquido.

7.3. 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*), a qualidade global das evidências foi classificada como moderada a alta.

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. Análise de custo-efetividade: CRAG-LFA no rastreo da infecção criptocócica em PVHIV com $CD4+ \leq 200$ cél/mm³

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para avaliar a razão de custo-efetividade do rastreo de PVHIV infectados com *Cryptococcus*, assintomáticos, com $CD4 \leq 200$ cél/mm³, empregando-se na estratégia de triagem os seguintes métodos: (a) CRAG-LA (PL); (b) pesquisa de *Cryptococcus* com tinta da China (PL) ou (c) CRAG-LFA em soro, usando como linha de base não fazer nada. Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o *software* TreeAge Pro[®] 2018 (TreeAge Software, Inc. Williamstown, Massachusetts, USA).

A **Figura 5** apresenta um esquema de representação dos estados de transição para a triagem e tratamento da meningite criptocócica, com dois estados residuais onde o paciente tem sintomas predominantemente negativos de meningite criptocócica (MC) ou morre. O modelo foi calibrado com as informações do estudo Vidal (2016) (28).

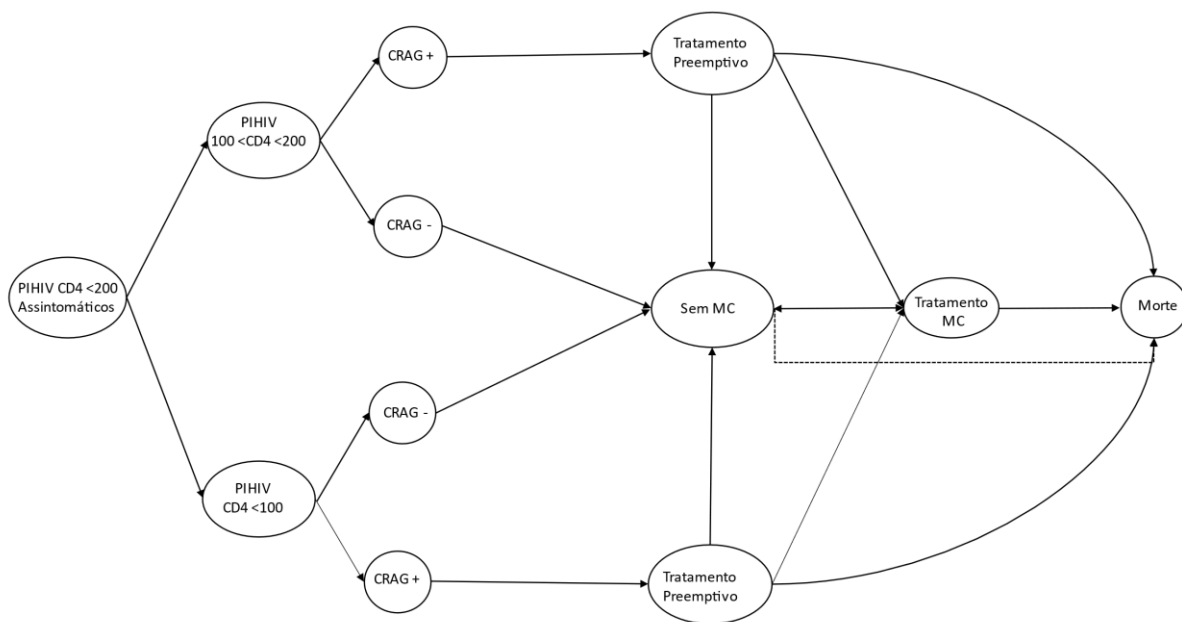


Figura 5. Esquema de estados de transição do modelo de rastreamento de PVHIV ≤ 200 cél/mm³ assintomáticos para meningite criptocócica.

Legenda: MC – Meningite Criptocócica, antígeno criptocócico (CRAG)

Fonte: Elaboração própria

Como a progressão da MC e a mortalidade dependem dos níveis de CD4, a população alvo foi dividida em dois subgrupos de PIHIV: com $CD4 \leq 100$ e $CD4 \leq 200$ cél/mm³. Para cada subgrupo, após a triagem, aqueles com CRAG+ fazem tratamento preemptivo. Depois dessa etapa, esses indivíduos podem ou não evoluir para MC. Aqueles que desenvolvem MC realizam tratamento constituído das fases de indução, consolidação e manutenção. Após o fim do tratamento, os que não morreram, evoluem para o estado sem MC.

Todos os indivíduos CRAG-, considerados sem MC, podem desenvolver meningite de acordo com a sua condição de verdadeiro ou falso negativo. Os que fizeram tratamento preemptivo também podem progredir para uma situação de MC a qualquer momento, assim como todos que terminaram a terapia intra-hospitalar podem ter uma recaída e de novo ter MC. A tabela a seguir contém os parâmetros utilizados no modelo.

Tabela 1. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.

Parâmetros	Probabilidade (%)	IC (95%)	Distribuição	Fonte
Porcentagem de criptocose CD4≤100	40	30 – 70		Rajasingham et al., 2019 (29)
Porcentagem criptocose CD4≤200 cél/mm ³	60	30 – 70		Rajasingham et al., 2019 (29)
Desenvolver MC após tratamento preemptivo	14			Meya 2010 (30)
Morrer após tratamento preemptivo	29,1			Meya 2010 (30), França, 2015 (31)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	8	0 – 20	Beta	Meya 2010 (30)
CrAg (+) que desenvolvem MC	33	25-41	Beta	Rajasingham et al., 2019 (29)
Morte em CrAg (+) que desenvolvem MC	40	34-46	Beta	Rajasingham et al., 2019 (29)
Progressão MC em CrAg (+) sem tratamento preemptivo	70	56-82	Beta	Rajasingham et al., 2019 (29)
Sobreviver pós tratamento hospitalar	45	38 – 52	Beta	Ramachandran, 2017 (32)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	32			Ramachandran, 2017 (32)
PIHIV CD4 ≤ 200 cél/mm ³ CrAg (+) assintomáticos com MC	2,3			Meya 2010 (30)
PIHIV CD4 ≤ 100 CrAg (+) assintomáticos com MC	8,04	5,8-12,6	Beta	Morawski et al., 2106 (33) Meya 2010 (30)
Mortalidade MC (razão de fatalidade)	26-63			Vidal e Boulware, 2015 (28)
Utilidade				
Estável com HIV	0,95	0,8-0,98	Beta	Miot et al., 2021 (34)
Doente com CM (fase de indução)	0,5	0.43-0.58	Beta	Miot et al., 2021 (34)
Estável com MC (fase de manutenção)	0,8	0,68-0,92	Beta	Miot et al., 2021 (34)

Fonte: Elaboração própria.

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade determinística e probabilística. A taxa de desconto foi variada de 0 a 5%, e os custos dos medicamentos de acordo com valores encontrados em bases de compras públicas.

Na análise de sensibilidade determinística as correlações entre as variáveis foram consideradas para se verificar o impacto das alterações desses parâmetros. As utilidades dos pacientes foram correlacionadas de maneira diretamente proporcional, assim como os custos médicos. Estes últimos, por sua vez, estão relacionados aos serviços prestados pelo SUS e variam de maneira similar entre os pacientes, independente da alternativa terapêutica. Na análise de sensibilidade probabilística construiu-se um gráfico de dispersão indicando a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva.

RESULTADOS

Para a efetividade medida em anos de vida, o resultado da microssimulação realizada para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), encontra-se na **Tabela 2**. Os dois testes, CRAG-LA e CRAG-LFA, tiveram custo e efetividade praticamente iguais, sendo ambos custo-efetivos, dominando a alternativa tinta da China e ao cenário de não realização do rastreamento.

Tabela 2. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV CD4 \leq 200 células/mm³ assintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (anos de vida)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/anos de vida)	Comentário
CRAG-LA	633,236	0,000	4,718	0,000	0,000	
CRAG-LFA	634,492	1,255	4,721	0,003	366,803	
Tinta da China	684,234	49,742	4,705	-0,016	-3033,006	(Dominado)
Sem rastreamento	861,364	226,873	4,603	-0,118	-1922,856	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental.

Fonte: Elaboração própria.

A **Tabela 3** apresenta os resultados da análise com a efetividade medida em anos de vida ajustado por qualidade (QALY). Assim como no cálculo anterior, os dois testes, CRAG-LFA e CRAG-LA, foram custo-efetivos, dominando as outras estratégias. A semelhança entre esses dois testes permanece como no caso anterior.

Tabela 3. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV CD4 \leq 200 células/mm³ assintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (QALY)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/QALY)	Comentário
CRAG-LA	633,236	0,000	4,449	0,000	0,000	
CRAG-LFA	634,492	1,255	4,453	0,004	334,583	
Tinta da China	684,234	49,742	4,435	-0,018	-2766,586	(Dominado)
Sem rastreamento	861,364	226,873	4,323	-0,129	-1753,952	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em anos de vida ajustados por qualidade

Fonte: Elaboração própria.

Como os testes CRAG-LA e CRAG-LFA demonstraram ser custos efetivos, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada determinística para a medida de acurácia de cada um, variando-se a sensibilidade e especificidade. O resultado mostra que para sensibilidade, ambos os testes deixam de ser custo-efetivos para valores abaixo de 0,975. Para a especificidade, essa resposta acontece para o CRAG-LFA acima de 0,9 e para o CRAG-LA em torno de 0,99.

8.2. Análise de custo-efetividade: CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para avaliar o rastreamento de PVHIV infectados com *Cryptococcus*, sintomáticos para MC, empregando-se na estratégia de triagem os seguintes métodos: (a) CRAG-LA (PL); (b) pesquisa de *Cryptococcus* com tinta da China (PL) ou (c) CRAG-LFA, usando como linha de base não fazer nada.

Todos os indivíduos com teste CRAG-LA ou de CRAG-LFA positivos foram investigados para meningite com PL. Os casos positivos, receberam o tratamento de acordo com Consenso e PDCT (6), realizado em três fases: (a) indução; (b) consolidação e (c) manutenção. Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o *software* TreeAge Pro® 2018.

A **Figura 6** apresenta um esquema de representação dos estados de transição para a triagem e tratamento da meningite criptocócica, com dois estados residuais, onde o paciente tem sintomas predominantemente negativos de MC ou morre. O modelo foi calibrado com as informações de mortalidade (24,35).

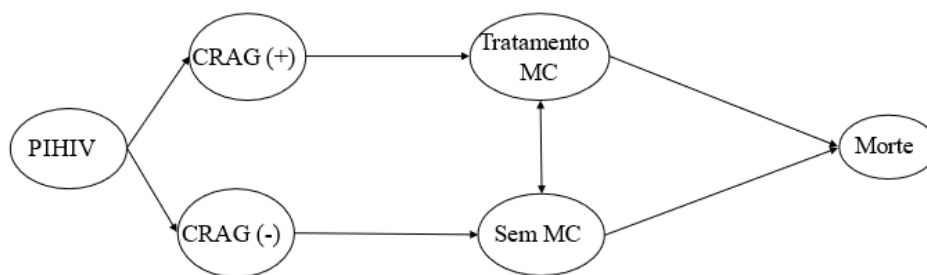


Figura 6. Esquema representativo dos estados de transição no modelo de rastreamento PVHIV sintomáticos para MC.

Fonte: Elaboração própria

Todos os PVHIV sintomáticos para meningite fazem o rastreamento. Se o teste detectar antígenos para *Cryptococcus* (CRAG+), os pacientes fazem punção lombar com confirmação da doença por cultura. Comprovado a MC, todos fazem constituído das fases de indução, consolidação e manutenção. Após o fim do tratamento, os que não morreram por MC, evoluem para o estado sem MC.

Todos os indivíduos CRAG-, considerados sem MC, podem desenvolver meningite de acordo com a sua condição de verdadeiro ou falso negativo. Os PVHIV falsos negativos podem progredir para uma situação de MC a qualquer momento, assim como todos que terminaram a terapia intra-hospitalar podem ter uma recaída e de novo ter MC. A tabela abaixo contém os parâmetros utilizados no modelo.

Tabela 4. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.

Parâmetros	Probabilidade	IC (95%)	Distribuição	Fonte
CrAg (+) em PVHIV sintomáticos	30%	2,3 – 50%		Rajasingham et al., 2019 (29)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	8%	0 – 20%	Beta	Meya 2010 (30)
Morte em CrAg (+) que desenvolvem MC sem tratamento	40%	34-46%	Beta	Rajasingham et al., 2019 (29)
Progressão MC em CrAg (+) sem tratamento	70%	56-82%	Beta	Rajasingham et al., 2019 (29)
Sobreviver pós tratamento hospitalar	45%	38 – 52%	Beta	Ramachandran, 2017 (32)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	0,8%	0,2 – 2,0%		Ramachandran, 2017 (32)
Mortalidade MC (razão de fatalidade)	26-63%			Vidal e Boulware, 2015 (28)
	Utilidade			
Estável com HIV	0,95	0,8-0,98	Beta	Miot et al., 2021 (34)
Doente com CM (fase de indução)	0,5	0.43-0.58	Beta	Miot et al., 2021 (34)
Estável com MC (fase de manutenção)	0,8	0,68-0,92	Beta	Miot et al., 2021 (34)

Fonte: Elaboração própria.

As incertezas do modelo foram verificadas através de análise de sensibilidade determinística e probabilística. A taxa de desconto foi variada de 0 a 5%, e os custos dos medicamentos de acordo com valores encontrados em bases de compras públicas.

Na análise de sensibilidade determinística as correlações entre as variáveis foram consideradas para se verificar o impacto das alterações desses parâmetros. As utilidades dos pacientes foram correlacionadas de maneira diretamente proporcional, assim como os custos médicos. Na análise de sensibilidade probabilística, construiu-se um gráfico de dispersão indicando a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva diante de diferentes limiares de disposição a pagar.

RESULTADOS

Para a efetividade medida em anos de vida, o resultado da microsimulação realizada para estimar a RCEI, encontra-se na **Tabela 5**. O teste CRGA-LFA teve melhor custo e efetividade, dominando as alternativas CRAG-LA e tinta da China.

Tabela 5. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV sintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (anos de vida)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/anos de vida)	Comentário
Sem rastreamento	1.978,67		4,24			
CRAG-LFA	4.263,44	2.284,77	4,40	0,17	13.533,96	
CRAG-LA	4.354,37	90,93	4,44	0,04	2.485,53	(Dominado)
Tinta da China	4.384,45	30,08	4,45	0,01	3.745,17	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em anos de vida ajustados por qualidade. Fonte: Elaboração própria.

A **Tabela 6** apresenta o resultado da análise medida em anos de vida ajustado por qualidade. O teste CRAG-LFA continua sendo o único custo-efetivo. A alteração ocorre na forma da dominância dos testes CRAG-LA e tinta da China. Ela passa de um estado absoluto para estendida, ou em outras palavras, forte para fraco. De qualquer forma, isto não modifica a conclusão do estudo.

Tabela 6. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV sintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (QALY)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/QALY)	Comentário
Sem rastreamento	1.978,67		4,00			
Tinta da China	4.263,44	2.284,77	4,14	0,14	16.601,97	(Dominância estendida)
CRAG-LA	4.354,37	90,93	4,17	0,03	2.855,21	(Dominância estendida)
CRAG-LFA	4.384,45	30,08	4,18	0,01	4.299,70	
Estratégias não dominadas						
Sem rastreamento	1.978,67		4,00			
CRAG-LFA	4.384,45	2.405,78	4,18	0,18	13.633,33	

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em anos de vida ajustados por qualidade

Fonte: Elaboração própria.

Para cada 5.000 PVHIV, em cinco anos, teríamos 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27 reais. Para uma estimativa de demanda de 9185 indivíduos, o impacto orçamentário a partir do incremento de 20% ao ano, seria de R\$ 19.924.347,79, enquanto para o rastreamento de 100% dos PVHIV sintomáticos o valor seria de R\$ 26.775.404,25. No cenário de se fazer um rastreamento com incrementos de 20% ao ano, o número de vidas salvas adicionais (vsa) a não realização do rastreamento seria de 368, a um custo unitário de R\$ 54.142,25/vsa. Na estratégia de rastrear todos os indivíduos, o resultado seria de 514 vsa; com custo de R\$ 52.092,23/vsa.

A análise de sensibilidade univariada da acurácia do teste CRAG-LFA mostra uma dependência ligeiramente maior da especificidade do que da sensibilidade. Para valores abaixo de 0,99 da primeira, o teste não é custo efetivo; enquanto para a segunda permanece custo-efetivo. Isso se deve ao fato de quanto menor a efetividade, maior o número de falsos positivo e mais pacientes se tratam sem necessidade de MC.

A análise de sensibilidade probabilística também confirma que o teste CRAG-LFA se mostra superior o CRAG-LA em aproximadamente 80% dos casos.

8.3. Análise de impacto orçamentário: CRAG-LFA no rastreo da infecção criptocócica em PVHIV com $CD4 \leq 200$ cél/mm³

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário, empregando-se o método da demanda. A pergunta que se desejou responder foi: Qual o impacto orçamentário incremental, considerando respectivamente o horizonte temporal de cinco anos na perspectiva do SUS, do uso de CRAG-LFA no rastreamento de indivíduos assintomáticos com $CD4 \leq 200$ cél/mm³? Adotou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (26). O preço considerado para valoração do teste é de aproximadamente R\$ 1.500,00 por kit completo, com 50 tiras de teste, ou seja, cerca de R\$ 30,00 para realização do teste em uma amostra. A consulta ao valor do teste foi realizada pela SVS no primeiro semestre de 2020.

Os custos do rastreamento e dos tratamentos foram os apresentados na avaliação econômica de custo-efetividade. Os valores utilizados na avaliação do impacto orçamentário foram: custo do rastreamento – R\$30,00; custo do tratamento preemptivo – R\$ 1.389,24; e custo do tratamento – R\$ 13.223,03.

Para uma coorte de 45.000 pacientes, por 5 anos, sem rastreamento, teríamos um custo total na hipótese de todos sendo tratados por meningite de aproximadamente 174 milhões de reais. Empregando-se o método da demanda aferida, horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um *market share* inicial de 20% para o CRAG-LFA, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação do teste teria um custo adicional de aproximadamente de 52 milhões e setecentos mil reais. Para efeito de comparação, estimou-se também o impacto orçamentário de 100% de adoção do rastreamento em PVHIV $CD4 \leq 200$ cél/mm³ assintomáticos. Nesse contexto, ocorreria uma economia de gasto em cinco anos da ordem de 55 milhões de reais.

8.4. Análise de impacto orçamentário: CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário (AIO) com a simulação da incorporação do teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA), para o diagnóstico de MC em pacientes sintomáticos. A pergunta que se desejou responder foi: Qual o impacto orçamentário incremental, considerando respectivamente o horizonte temporal de cinco anos, na perspectiva do SUS, do uso de deste teste no rastreamento da infecção?

O preço para incorporação da tecnologia foi de R\$1.500,00 o kit com 50 testes, onde o preço unitário foi R\$ 30,00. Os custos do rastreamento e dos tratamentos foram os apresentados na avaliação econômica de custo-efetividade. Os valores utilizados na avaliação do impacto orçamentário foram: custo do rastreamento – R\$30,00; custo do tratamento preemptivo – R\$ 1.389,24; e custo do tratamento da MC – R\$ 13.223,03.

Para uma coorte de 1.000 pacientes, por 5 anos, sem rastreamento, teríamos um custo total na hipótese de todos sendo tratados por meningite, de aproximadamente 9,5 milhões de reais. Empregando-se o método da demanda aferida, um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um *market share* inicial de 20% para o CRAG-LFA, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano, para cada 5.000 PVHIV teríamos 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27 reais. o impacto orçamentário a partir do incremento de 20% ao ano, seria de R\$ 19.924.347,79, enquanto para o rastreamento de 100% dos PVHIV sintomáticos o valor seria de R\$ 26.775.404,25. No cenário de se fazer um rastreamento com incrementos de 20% ao ano, o número de vidas salvas adicionais (vsa) a não realização do rastreamento seria de 368, a um custo unitário de R\$ 54.142,25/vsa. Na estratégia de rastrear todos os indivíduos, o resultado seria de 514 vsa; com custo de R\$ 52.092,23/vsa. (Anexo 3, item 4).

9. ACEITABILIDADE

A solicitação de incorporação do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreio da infecção criptocócica em PVHIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 cél/mm³ e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos foi proveniente da SVS/MS, que destacou os seguintes aspectos, dentre outros:

- O teste deve ser usado em pacientes infectados com HIV, independente da contagem de células CD4+, atendidos nos serviços de saúde para detectar antígenos criptocócicos precocemente, e reduzir o número de casos de meningite criptocócica e óbitos evitáveis;
- Recomenda-se o teste também para o rastreamento de PVHIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 cél/mm³ e todos os indivíduos com rastreamento positivo para o antígeno criptocócico para tratamento preemptivo;
- Desde 2018, o guia de manejo da criptococose da OMS define o uso do CRAG-LFA como teste preferencial para diagnóstico da meningite criptocócica;
- O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos recomenda a realização do teste de aglutinação com látex ou o CRAG-LFA no líquido, para diagnóstico da meningite criptocócica;
- O CRAG-LFA atende às necessidades dos países de baixa renda e aos critérios assegurados pela OMS para testes de diagnóstico (acessível, sensível, específico, fácil de usar, rápido/robusto, resultado em 10 minutos), de tamanho pequeno, leve e com vida útil longa.

Supõe-se, portanto, que haverá ampla aceitabilidade em relação à utilização do teste CRAG-LFA, pelas partes interessadas, tendo em vista que o diagnóstico precoce da meningite criptocócica leva ao adequado tratamento dos pacientes e conseqüentemente ao controle da doença.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O CRAG-LFA consiste em um teste rápido de método imunocromatográfico, portanto, como as redes de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) e os Centros de Testagem e Aconselhamento (CTAs) já estão amplamente capacitados para aplicação do teste, considerando atuação em plataformas de imunocromatografia para diagnóstico de outros agravos, como hepatite e HIV, não será necessária a capacitação de pessoal ou adequação de infraestrutura para utilização da tecnologia, o que viabiliza a implementação do CRAG-LFA no âmbito de rotina de diferentes serviços de saúde.

Na hipótese de incorporação, o teste passaria a ser adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde.

11. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi realizada busca por recomendações de uso do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) por outras instituições e agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). A única recomendação identificada é proveniente da Organização Mundial da Saúde (OMS). A seguir uma análise da recomendação:

De acordo com a OMS, o diagnóstico e o tratamento precoce da meningite criptocócica são essenciais para reduzir a mortalidade por doença criptocócica em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A recomendação do órgão é para que os países deem prioridade a ensaios de antígeno criptocócico de diagnóstico rápido, de preferência ensaios de fluxo lateral como o CRAG-LFA, para uso no líquido, soro, plasma ou sangue total.

Para adultos, adolescentes e crianças vivendo com HIV com suspeita de um primeiro episódio de meningite criptocócica, a punção lombar imediata com medição da pressão de abertura do líquido e aplicação de um teste diagnóstico rápido para o antígeno criptocócico é recomendado como o preferido abordagem diagnóstica. Considerando o contexto de cada nação, foi apresentada as seguintes recomendações:

- Em locais com pronto acesso e sem contraindicação para punção lombar:
 - i) Se o acesso a um ensaio de antígeno criptocócico (ensaio de fluxo lateral ou ensaio de aglutinação de látex) e resultados rápidos (menos de 24 horas) estiverem disponíveis: punção lombar + ensaio rápido de antígeno criptocócico no líquido é a abordagem diagnóstica preferida.
 - ii) Se o acesso a um ensaio de antígeno criptocócico não estiver disponível e / ou resultados rápidos não estiverem disponíveis: punção lombar + exame com tinta nanquim do líquido é a abordagem diagnóstica preferida.
- Em locais sem acesso imediato à punção lombar ou quando a punção lombar for clinicamente contraindicada:

i) Se o acesso a um ensaio de antígeno criptocócico e resultados rápidos (menos de 24 horas) estiverem disponíveis: ensaios rápidos de antígeno criptocócico em soro, plasma ou sangue total são as abordagens diagnósticas preferidas.

ii) Se um ensaio de antígeno criptocócico não estiver disponível e/ou o acesso rápido aos resultados não for garantido: encaminhamento imediato para investigação e tratamento adicionais, conforme apropriado.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov² e Cortellis^{TM3}, a fim de localizar testes diagnósticos para meningite criptocócica. A pesquisa utilizou o termo “Cryptococcus” e não foram localizadas inscrições com a finalidade diagnóstica.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁴ e U.S. Food and Drug Administration (FDA)⁵.

Diante do exposto, além do *Cryptococcus* teste rápido, registrado na Anvisa desde 2012, foram encontrados 2 (dois) outros testes registrados no segundo semestre de 2020: *CrAg Lateral Flow Assay* (Registro 81504790240) e Biosynex[®] CryptoPS (Registro 80686360294) como testes rápidos CRAG-LFA. Na técnica de LA foram localizados 4 (quatro) registros sanitários na ANVISA. Já no FDA foram encontrados 3 (três) registros sanitários, sendo 1 (um) utilizando a técnica de sonda de DNA (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Consulta aos registros sanitários da Anvisa.

PRODUTO	EMPRESA	REGISTRO	FABRICANTE LEGAL	VENCIMENTO	TÉCNICA
CRAG LATERAL FLOW ASSAY	PASSROD IMPORTAÇÃO	81504790240	IMMY INC	13/10/2030	CrAg-LFA
BIOSYNEX[®] CRYPTOPS	MANDALA BRASIL IMPORTAÇÃO	80686360294	BIOSYNEX S.A. - FRANÇA	17/08/2030	CrAg-LFA
CRYPTOCOCCUS TESTE RÁPIDO	ALAMAR	80049120093	ALAMAR	05/11/2027	CrAg-LFA
CRYPTOCOCCUS LÁTEX	ALAMAR	80049120096	ALAMAR	13/05/2023	CrAg-LA
PASTOREX CRYPTO-PLUS	BIO-RAD LABORATORIOS BRASIL	80020690154	BIO-RAD - FRANÇA	13/06/2025	CrAg-LA
CALAS	NL COMÉRCIO EXTERIOR LTDA	10230730040	MERIDIAN BIOSCIENCE, INC	17/03/2025	CrAg-LA
CRYPTOCOCCUS ANTIGEN	PHADIA DIAGNOSTICOS	80254180243	REMEL INC.	30/01/2026	CrAg-LA

² National Institutes of Health. Pagina Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [acessado em 24 fev 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

³ Clarivate Analytics - Cortellis. Drug Report [Internet]. [acessado em 24 fev 2021]. Disponível em: www.cortellis.com

⁴ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial da Anvisa [Internet]. [acessado em 24 fev 2021]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>

⁵ Food & Drug Administration. Pagina Inicial do FDA [Internet]. [acessado em 24 fev 2021]. Disponível em: www.fda.gov

Tabela 8. Consulta aos registros sanitários do FDA.

PRODUTO	EMPRESA	REGISTRO	DATA APROVAÇÃO
TESTE DE CULTURA ACCUPROBE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	GEN-PROBE, INC.	K903556	02 de outubro De 1990
ANTISERUM CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS, LÁTEX	MERIDIAN DIAGNOSTICS, INC.	K792693	21 de janeiro De 1980
NEOFORMANS CRYPTOCOCCUS, ANTIGEN,	MERIDIAN DIAGNOSTICS, INC.	K792691	17 de janeiro De 1980

O *CrAg Lateral Flow Assay* teve registro sanitário publicado em outubro de 2020. O kit é composto por diluente de amostras (3,0 mL), diluente de titulação (6,0 ml), 50 tiras de Teste LF CrAg, controle positivo (1 ml) com tempo de resposta em 10 minutos (**Figura 7**). O teste processa amostra de soro, plasma, sangue total e LCR para detecção qualitativa ou semi-quantitativa com diluição das amostras. O teste foi comparado com o método *gold standard* de diagnóstico da criptococose (cultura e/ou tinta da china) para avaliação da sensibilidade e especificidade com os seguintes resultados (**Tabela 9**):



Figura 7. Representação do teste CRAG-LFA – IMMY.

Tabela 9. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA informada pelo fabricante.

Amostra	Sensibilidade	Especificidade
Sangue total	99%	94%
Soro	100%	100%
Plasma	99%	100%
LCR	100%	100%

O Biosynex® CryptoPS teve registro sanitário publicado em agosto de 2020. Trata-se de teste imunocromatográfico rápido para a detecção semiquantitativa e titulação com amostras de soro, plasma, sangue total e LCR para orientar o diagnóstico de infecções criptocócicas. O kit é composto por 20 cassetes de teste, 20 pipetas (20 µl), 1 frasco conta-gotas de diluente, 1 frasco de diluente para o procedimento de titulação, 1 frasco de controle positivo e

cartão de código de barras para identificação do lote de teste ao usar Leitor BIOSYNEX®. Resultado de resposta em 10 minutos (Figura 2). O teste foi comparado, por avaliação externa, a outro teste rápido, usando 186 amostras de plasma, soro, urina e LCR de pacientes em terapia antirretroviral (art)-*naïve* HIV. As porcentagens de concordância entre os testes foram respectivamente 99,5%, 98,3%, 83,4% e 100%.

Conforme instruções de uso dos produtos CrAg Lateral Flow Assay e Biosynex® CryptoPS, os equipamentos necessários e não fornecidos são: lancetas (se utilizado sangue capilar), pipetas, recipiente para coleta das amostras, tubos, cronômetro e agitador tipo vórtex.

Por fim, foram consultadas as bases de dados de Propriedade Intelectual da WIPO⁶ e Espacenet Patent⁷ para buscar depósitos de testes de diagnósticos para meningite criptocócica. A consulta buscou os dados recentes de depósitos concedidos entre 2017 e 2020. Foram localizadas 05 patentes concedidas, sendo 04 (quatro) para metodologias em biologia molecular e um (1) para espectroscopia de Raman (Tabela 4).



Figura 8. Representação do teste CRAG-LFA – Biosynex, CryptoPS.

Tabela 10. Consulta ao banco de dados de patentes.

Número	Data	Patente	Depositante
CN111004862	03/2020	Primer e sonda para detectar e identificar rapidamente <i>Cryptococcus</i> e suas aplicações	BEIJING SHIJITAN HOSPITAL
CN107287338	10/2017	Kit e método para detecção de quantificação de fluorescência múltipla de <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>aspergilli</i>	BEIJING FUANHUA BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO
CN106893782	06/2017	Gene alvo, primer e sondas para detectar e identificar <i>Cryptococcus</i> and kit	CHINESE PLA GENERAL HOSPITAL
CN110849866	02/2020	Método para identificar <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i> utilizando espalhamento raman	INSTITUTE OF MILITARY MEDICINE, ACADEMY OF MILITARY SCIENCES
CN111455094	07/2020	Composição, kit, uso e método para detectar fungos de infecção profunda	SANSURE BIOTECH INC

⁶ World Intellectual Property Organization. Página Inicial do WIPO. [Internet]. [acessado em 24 fev 2021]. Disponível em: <https://ipportal.wipo.int/>

⁷ European Patent Office. Pagina Inicial do Espacenet Patent [Internet]. [acessado em 24 fev 2021]. Disponível em: <https://www.epo.org/>

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste relatório duas revisões sistemáticas da literatura e seis estudos de acurácia diagnóstica foram incluídos como evidência científica para responder a duas questões de pesquisa relacionadas ao rastreamento da infecção criptocócica e ao diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV. No geral, a qualidade da evidência apresentou baixo risco de viés, enquanto a síntese dos achados destes estudos sugere que há sensibilidade e especificidade superior do teste CRAG-LFA, em relação aos testes de referência para cada linha de investigação, rastreamento (CRAG-LA) da infecção e diagnóstico (CRAG-LA e tinta da China) da meningite.

Para a Pergunta 1 de pesquisa, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no rastreamento da infecção criptocócica foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 99% a 100%, em relação ao teste CRAG-LA. Já a sensibilidade combinada dos dois estudos primários incluídos foi 100% (IC95%; 96 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 99 - 100). Respondendo à Pergunta 2 de pesquisa, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 98% a 99%, enquanto a sensibilidade combinada dos três estudos primários meta-analisados foi de 100% (IC95%; 92 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 97 - 100), em relação ao teste de tinta da China.

Os achados que foram meta-analisados para a Pergunta 2 corroboram com as revisões sistemáticas incluídas na análise e sugerem que CRAG-LFA tem acurácia mais elevada em amostras de líquido para o diagnóstico do antígeno criptocócico em pacientes PVHIV com suspeita de meningite criptocócica, com alta certeza da evidência de acordo com a avaliação GRADE.

Após microsimulação realizada para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), do teste e seus comparadores, identificou-se que CRAG-LA e CRAG-LFA são ambos custo-efetivos no rastreamento da infecção criptocócica em PVHIV com $CD4+ \leq 200 \text{ células/mm}^3$, dominando a alternativa tinta da China e ao cenário de não realização do rastreamento. No entanto, para o diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, o teste CRAG-LFA teve melhor custo e efetividade, medida em anos de vida, dominando as alternativas CRAG-LA e tinta da China.

A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação do teste, para rastreamento da infecção criptocócica em PVHIV com $CD4+ \leq 200 \text{ células/mm}^3$, teria um custo adicional de aproximadamente de 52 milhões e setecentos mil reais. Por outro lado, em um cenário de incorporação do teste para o diagnóstico da meningite em PVHIV, a cada 5.000 PVHIV diagnosticados teríamos 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27 reais.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste

point of care de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreio de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+ ≥ 200 células/mm³ e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de células CD4+.

Os membros do plenário concordaram, a partir das evidências apresentadas que o teste diagnóstico é custo-efetivo, tem baixo impacto orçamentário e, além disso, foi considerado um teste de fácil aplicação na prática clínica, superando os testes já disponíveis, utilizados como comparadores.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

15. REFERÊNCIAS

1. Severo CB, Gazzoni AF, Severo LC. Capítulo 3 - Criptococose pulmonar. In: Curso de Atualizações - Micoses. J Bras Pneumol; 2009. p. 1136–44.
2. Kwon-Chung KJ, Kozel TR, Edman JC, Polacheck I, Ellis D, Shinoda T et al. Recent advances in biology and immunology of *Cryptococcus neoformans*. J Med Vet. 1992;30(1):133–42.
3. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS - 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev. 1995;8(4):515–48.
4. Kon AS, Grumach AS, Colombo AL, Penalva ACO, Wanke B, Telles FDQ, et al. Guidelines in cryptococcosis - 2008. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(5):524–44.
5. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. Aids. 2009;23(4):525–30.
6. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. [Internet]. Who. Geneva; 2018 [cited 2020 May 25]. p. 23. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf?0Ajessionid=04435249DFBDD7B62C8B6AEEE4928A4F?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260399/1/9789241550277-eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_
7. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017;17(8):873–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
8. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): Comparison of the pre- and post-HAART eras. Aids. 2004;18(3):555–62.
9. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The Changing Epidemiology of Cryptococcosis: An Update from Population-Based Active Surveillance in 2 Large Metropolitan Areas, 1992–2000. Clin Infect Dis. 2003;36(6):789–94.
10. Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: A review of the Brazilian experience for the disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45(6):299–305.
11. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O, Achard J, Chabasse D, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The CryptoA/D study. PLoS Med. 2007;4(2):0297–308.
12. WHO. World Health Organization. Towards a common language for functioning, disability and health ICF. 2002. p. 1–22.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica Para O Controle De Infecção Relacionada À Assistência À Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica. 1ª Ed. Brasília: ANVISA; 2013. 46 p.
14. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza A. Criptococosis. Rev Med Risaralda. 2013;19(2):147–53.
15. Silva MAP Da, Gagliani LH. Diagnóstico E Prevalência Da Meningi- Te Criptocócica Em Pacientes Por- Tadores Da Síndrome Da Imunodefici- Ênca Adquirida – Sida. Rev UNILUS Ensino e Pesqui. 2014;11(22):23–44.
16. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. Fungal Genet Biol [Internet]. 2015 May;78(3):49–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087184514001868>

17. Immuno-micologics Inc. Crag Lateral Flow Assay [Internet]. Food and Drug Administration. United States; 2012 [cited 2020 Jun 19]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/CDRH510K/K112422.pdf>
18. IMMY. CRAG-LFA - Cryptococcal antigen [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.immy.com/crag>
19. Alamar Tecno Científica LTDA. Cryptococcus Teste Rápido - Para detecção de Antígeno Criptocócico / REF CR2003. Brasil; MS 80049120093, 2012. p. 1–2.
20. Rugemalila J, Maro VP, Kapanda G, Ndarro AJ, Jarvis JN. Cryptococcal antigen prevalence in HIV-infected Tanzanians: A cross-sectional study and evaluation of a point-of-care lateral flow assay. *Trop Med Int Heal*. 2013;18(9):1075–9.
21. Longley N, Jarvis JN, Meintjes G, Boule A, Cross A, Kelly N, et al. Cryptococcal Antigen Screening in Patients Initiating ART in South Africa: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):581–7.
22. Chisale M, Salema D, Sinyiza F, Mkwaila J, Kamudumuli P, Lee H. A comparative evaluation of three methods for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis (CM) among HIV-infected patients in Northern Malawi. *Malawi Med J*. 2020 Mar;32(1):3–7.
23. Mamuye AT, Bornstein E, Temesgen O, Blumberg HM, Kempker RR. Point-of-care testing for cryptococcal disease among hospitalized human immunodeficiency virus-infected adults in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(4):786–92.
24. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo AL, Martins M dos A, Meira C da S, et al. Performance of cryptococcal antigen lateral flow assay in serum, cerebrospinal fluid, whole blood, and urine in HIV-infected patients with culture-proven cryptococcal meningitis admitted at a Brazilian referral center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2018 Feb 15;60(2):71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652018005000600&lng=en&tlng=en
25. Gitonga LK, Boru WG, Kwena A, Maritim M, Wamicwe J, Ransom J. Point of care testing evaluation of lateral flow immunoassay for diagnosis of cryptococcus meningitis in HIV-positive patients at an urban hospital in Nairobi, Kenya, 2017. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):12–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4829-4>
26. Huang HR, Fan LC, Rajbanshi B, Xu JF. Evaluation of a new cryptococcal antigen lateral flow immunoassay in serum, cerebrospinal fluid and urine for the diagnosis of cryptococcosis: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):1–10.
27. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with HIV: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 23;0(0):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2020.1840620>
28. Vidal JE, Boulware DR. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2015 Sep;57(suppl 19):38–45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652015000800038&lng=en&tlng=en
29. Rajasingham R, Meya DB, Greene GS, Jordan A, Nakawuka M, Chiller TM, et al. Evaluation of a national cryptococcal antigen screening program for HIV-infected patients in Uganda: A cost-effectiveness modeling analysis. Stillwaggon E, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 10;14(1):e0210105. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0210105>
30. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Ali M, Kambugu A, et al. Serum Cryptococcal Antigen (CRAG) Screening is a Cost- Effective Method to Prevent Death in HIV- infected persons with CD4 \leq 100/ μ L starting HIV therapy in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):448–55.

31. França JS. Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais da criptococose no Distrito Federal no período de 2006 a 2013 [Internet]. Universidade de Brasília (UnB); 2015. Available from: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/18703/3/2015_JulianaSoaresdeFranca.pdf
32. Ramachandran A, Manabe Y, Rajasingham R, Shah M. Cost-effectiveness of CRAG-LFA screening for cryptococcal meningitis among people living with HIV in Uganda. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 23;17(1):225. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2325-9>
33. Morawski BM et al. Pre-ART Cryptococcal Antigen Titer Associated With Preemptive Fluconazole Failure. In: CROI, editor. *Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)* [Internet]. Boston, Massachusetts; 2016. p. 1. Available from: <https://www.croiconference.org/abstract/pre-art-cryptococcal-antigen-titer-associated-preemptive-fluconazole-failure/>
34. Miot J, Leong T, Takuva S, Parrish A, Dawood H. Cost-effectiveness analysis of flucytosine as induction therapy in the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected adults in South Africa. 2020;1–18.
35. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota técnica nº 15/2020-cgdr/.dcci/svs/ms 1. 2021.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Portaria SCTIE/MS nº 31 - 01/09/2017. Brasília, DF; 2017.

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Procedimento para aplicação e interpretação do teste rápido para <i>Cryptococcus</i>	40
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 1 de pesquisa.	46
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 2 de pesquisa.	47
Figura 4. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no rastreio de infecção por <i>Cryptococcus</i> em PVHIV com células CD4+ \leq 200 células/mm ³ comparado ao teste CRAG-LA.	50
Figura 5. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV comparado ao teste de tinta da China.....	52
Figura 6. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Huang e colaboradores (2015).	53
Figura 7. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Temfack e colaboradores (2020).	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICOS.	41
Quadro 2. Estratégias de busca realizadas para seleção de evidências.	42
Quadro 3. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 1.....	45
Quadro 4. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 2.....	46
Quadro 5. Avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia conforme o QUADAS-2.	47
Quadro 6. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.	47
Quadro 7. Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 1: O teste CRAG-LFA é sensível e específico no rastreio da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PVHIV com células CD4+ \leq 200 cél/mm ³ comparado ao teste de aglutinação do látex?.....	56
Quadro 8. Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 2: Deve-se usar CRAG-LFA para diagnosticar Meningite Criptocócica em PVHIV?.....	57

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	36
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	36
3. INTRODUÇÃO	37
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	37
3.2. Métodos diagnósticos.....	38
4. TECNOLOGIA AVALIADA	39
4.1. Descrição	39
4.2. Aspectos Regulatórios	40
5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	41
5.1. Perguntas de pesquisa.....	41
5.2. Busca por evidências	41
5.3. Avaliação do risco de vieses das evidências	47
5.4. Caracterização dos estudos	48
5.5. Síntese de resultados dos estudos	49
5.6. Avaliação da qualidade da evidência.....	54
6. REFERÊNCIAS	58

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico refere-se à análise das evidências científicas sobre a sensibilidade e especificidade do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³ e ainda, para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde. A demanda é originária da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e este parecer foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A criptococose, também denominada blastomicose europeia, doença de Busse-Buschke ou torulose, é uma micose sistêmica causada por duas espécies do basidiomiceto encapsulado do gênero *Cryptococcus*: *C. neoformans* e *C. gattii* (1). Do ponto de vista clínico e epidemiológico, a micose abrange duas formas, o *C. neoformans* causa um quadro de criptococose oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunodepressão celular, enquanto o *C. gattii* resulta em criptococose primária em hospedeiros aparentemente imunocompetentes, endêmica em áreas tropicais e subtropicais (2).

O *Cryptococcus spp.* é classificado em cinco sorotipos, de acordo com as reações de aglutinação dos antígenos dos polissacarídeos capsulares. As cepas com sorotipos A e D e o híbrido AD pertencem a *C. neoformans*, enquanto as cepas com sorotipos B e C têm sido classificadas como *C. gattii*. Baseada nas diferenças das estruturas capsulares, do DNA e da comparação completa do sequenciamento genômico das duas variedades, as cepas do sorotipo A foram nomeadas *C. neoformans var. grubii* e as cepas do sorotipo D foram nomeadas *C. neoformans var. neoformans* (1).

O ciclo de vida de *Cryptococcus spp.* é composto por dois estágios, sexual e assexual. *C. neoformans* (variedades *grubii* e *neoformans*) e *C. gattii* são ditas variedades anamórficas (assexuadas). Como variedades teleomórficas (sexuadas), esses dois correspondem a *Filobasidiella neoformans* e *F. bacillispora*, respectivamente (3). Nos tecidos do hospedeiro, apresentam-se como leveduras encapsulada (forma assexual), com 3 µm a 8 µm de diâmetro, com ou sem brotamento único ou múltiplo, de colo estreito, e envolvidas por característica cápsula mucopolissacáride. Também pode ser observado pobremente encapsulada, sem cápsula ou como pseudo-hifa (2,4–6).

Anteriormente, considerada uma infecção sistêmica incomum que ocorria em pacientes com outras causas de imunodepressão, como o uso de corticoides, diabetes *mellitus*, doença de Hodgkin, lúpus eritematoso sistêmico ou a outro tratamento imunossupressivo (7,8), a infecção criptocócica causada por ambas as variedades de *C. neoformans* acomete principalmente o sistema nervoso central (SNC) e o trato respiratório, seguidos de focos secundários menos comuns na pele, ossos, rins, suprarrenal, entre outros (2). No Brasil, a taxa de mortalidade por doença criptocócica é substancial, relatada na faixa de 45% a 65%, independentemente da presença de fatores de risco como a associação ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como da forma primária da doença (9).

A apresentação mais comum da infecção é a meningite criptocócica (MC) ou meningoencefalite, que se tornou nas últimas décadas, uma infecção de importância global com até 1 milhão de novos casos anualmente (10). Esta condição está associada à infecção pelo *Cryptococcus gattii*, tendo apresentações aguda ou subaguda de lesões focais únicas ou múltiplas no SNC, associadas ou não a um quadro meníngeo (2). Pacientes que se recuperam de um quadro de MC podem apresentar comprometimento neurológico e sensorial a longo prazo (≥3 meses após o diagnóstico), resultando em incapacidade e má qualidade de vida (11,12).

Mundialmente, a MC é resultado de cerca de 15% de todas as mortes relacionadas ao HIV (13). Estima-se que os 223.100 casos de MC, em 2014, resultaram em 181.100 óbitos, sendo 75% (135.900) na África Subsaariana, seguida pelo Sudeste Asiático e América Latina, esta última com uma estimativa de 5.300 casos por ano resultando em 2.400 óbitos anuais. Brasil e Colômbia foram os países com maior incidência em 2008, entre 1.001 a 2.500 casos, seguidos pela Argentina e México com incidência de 501 a 1.000 casos (14).

A letalidade por MC pode variar de acordo com o nível de desenvolvimento dos países e recursos financeiros e assistenciais disponíveis. Em países desenvolvidos, a letalidade por essa infecção oportunista pode variar de 9% a 25%. Já nos países em desenvolvimento, pode alcançar 40% nos pacientes que receberam a Anfotericina B e fluconazol e 60% nos pacientes sem tratamento. Em países em desenvolvimento, a letalidade por meningite criptocócica alcança 70% e 100% dentre os pacientes com e sem tratamento, respectivamente (14).

Na Indonésia, o uso do teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA), ou simplesmente teste imunocromatográfico de fluxo lateral, tem sido usado como rotina, após punção lombar, associado ao tratamento antifúngico preventivo e tem ajudado a reduzir a mortalidade em pacientes HIV positivos (PVHIV) (15).

Após o surgimento da terapia antirretroviral (TARV) para o HIV, a incidência da infecção criptocócica diminuiu significativamente em países desenvolvidos (39%), entretanto, sua incidência e mortalidade ainda são extremamente altas em países com epidemia de HIV incontrolada e acesso limitado aos medicamentos e aos cuidados dessa condição (16,17).

3.2. Métodos diagnósticos

O SUS disponibiliza diferentes métodos para diagnóstico da infecção criptocócica. O método convencional inclui obrigatoriamente o exame direto com tinta da China (tinta nanquim) e a cultura da amostra em ágar Sabouraud (18). No entanto, a área de diagnóstico com evolução mais recente tem sido o diagnóstico por métodos sorológicos.

O método da tinta da China consiste na microscopia direta do líquido, secreções ou exsudatos, aspirado subcutâneo, pus, urina, soro, plasma ou sangue para visualização das leveduras. Ao microscópio o método permite visualizar em contraste negativo (fundo preto a roxo) as leveduras arredondadas ou ovais, caracterizadas pela presença de um halo branco externo (cápsula). Já a cultura em ágar Sabouraud dextrose (ASD), método diagnóstico padrão-ouro, consiste na incubação das leveduras por um período não superior a 7 dias e temperatura entre 25°C a 37°C. As leveduras se desenvolvem e formam características colônias mucoides de coloração creme que podem ser observadas após 48 horas. Geralmente a diferenciação macromorfológica não permite identificação de gêneros de colônias fúngicas em meio não diferencial como o ASD, exceção conferida ao gênero *Cryptococcus* (18,19).

Outros métodos utilizados para o diagnóstico da criptococose como histopatologia e sorologia são precisos, porém sua aplicação é restringida devido ao elevado custo de realização (20). A biologia molecular pode ser aplicada para

identificação e diferenciação das espécies de *C. neoformans* e *C. gattii*, sendo a técnica baseada na reação em cadeia da polimerase PCR (reação em cadeia da polimerase, do inglês *polymerase chain reaction*), a mais utilizada (21).

O diagnóstico sorológico pode ser utilizado tanto para detectar antígenos como para pesquisa de anticorpos. O teste por aglutinação de látex (CRAG-LA) e o ensaio imunoenzimático (ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) são os mais indicados para o diagnóstico por apresentarem alta sensibilidade e especificidade. Embora comumente possam produzir um resultado falso negativo em infecções precoces (22,23).

Em pacientes com infecção pelo HIV é recomendada a investigação da etiologia fúngica em todos os casos de pneumonia através de exames de imagem (radiografia e/ou tomografia de tórax) além dos testes supracitados que o SUS disponibiliza. O exame de imagem evidencia, nos pacientes com HIV e criptococose, um infiltrado intersticial e opacidade intersticial difusa enquanto no paciente imunocompetente há predominância de nódulos pulmonares (2).

4. TECNOLOGIA AVALIADA

4.1. Descrição

O teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CrAg[®] LFA - Immy, Inc., Norman, OK, EUA) é um teste para a detecção qualitativa ou semiquantitativa dos antígenos de polissacarídeos capsulares de *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*) em amostras de soro, plasma ou líquido, por meio da técnica de imunocromatografia de fluxo lateral, onde as tiras imunocromatográficas são revestidas com anticorpos monoclonais específicos de *Cryptococcus*.

Os materiais presentes no kit são (24):

- Diluente de amostra (2,5 ml): tampão glicina-salina contendo agentes bloqueadores e um conservante;
- Diluente de titulação (6,0 ml): tampão glicina-salina contendo um conservante;
- 50 tiras de teste em frasco dessecante;
- Controle positivo (1,0 ml): tampão glicina-salina enriquecida com antígeno criptocócico (cepa 184A);
- Instruções de uso.

Todos os reagentes incluídos no kit devem ser armazenados em temperatura ambiente (20-25°C) antes e durante o uso, até as datas de vencimento listadas nos rótulos dos reagentes. As tiras de teste não utilizadas devem ser armazenadas no frasco da tira de teste, com a tampa dessecante firmemente presa.

Para a aplicação do teste, amostra e diluente de amostra são adicionados em recipiente apropriado, tais como microtubos, placa de microtitulação ou tubos de ensaio, e a extremidade absorvente da tira teste é mergulhada nesta mistura. Uma certa região da membrana da tira está impregnada com anticorpos anti-*Cryptococcus* monoclonais conjugados com ouro coloidal. Se o antígeno criptocócico estiver presente na amostra este se liga ao conjugado fixado formando um complexo antígeno-anticorpo-conjugado. Este complexo assim formado sobe pela membrana da tira por ação de capilaridade e ao passar pela área do teste reage com anticorpo anti-*Cryptococcus* monoclonal impregnado,

formando um sanduíche visualizado pelo aparecimento de uma faixa transversal em relação a tira teste. Independente da presença ou não do antígeno o complexo ou somente o conjugado continua subindo para a região do controle e devido a reatividade dos reagentes reage com anticorpo fixado nesta região desenvolvendo uma outra faixa. Um teste positivo resulta no aparecimento de 2 faixas (uma na região do teste e outra na região do controle) e um teste negativo resulta na formação de apenas uma faixa na região do controle. Se a faixa do controle não aparecer, o resultado do teste não é válido (24). A figura abaixo representa a realização do teste e como devem ser interpretados seus resultados.

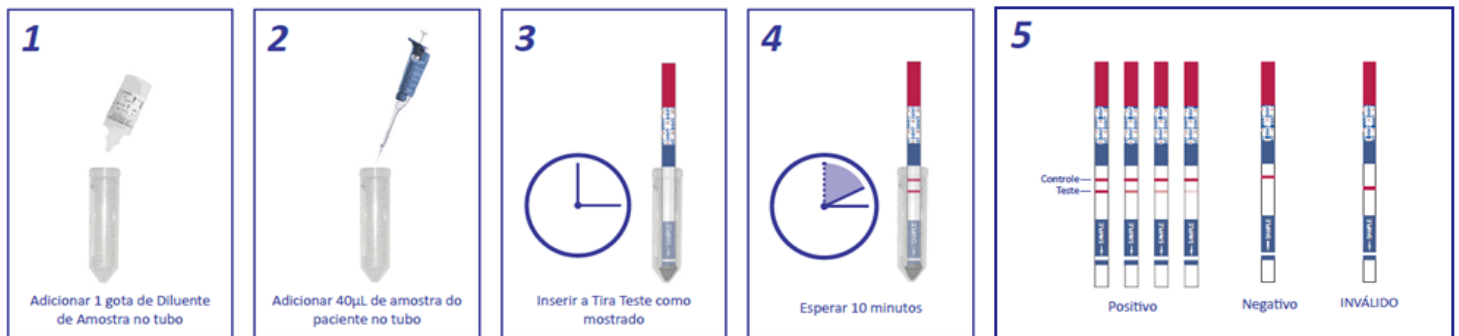


Figura 1. Procedimento para aplicação e interpretação do teste rápido para *Cryptococcus*.
Fonte: Reprodução das instruções de uso do *Cryptococcus teste rápido* – INLAB, 2012 (33).

Com utilização deste teste rápido, o antígeno criptocócico é detectado no soro dos pacientes, em média, três semanas antes do início dos sintomas de meningite criptocócica.

Alguns critérios diagnósticos positivos podem ser destacados em relação a esse teste: fornece um resultado definitivo em ≤ 10 min a baixo custo, tem capacidade de detectar o CrAg de todos os sorotipos de *Cryptococcus*, não exige estrutura física especializada, é estável à temperatura ambiente (não tem necessidade logística para cadeia fria), de fácil uso e interpretação (25).

4.2. Aspectos Regulatórios

O teste rápido CRAG-LFA possui registro ativo até 05 de novembro de 2027 na Anvisa (nº 80049120093), tem indicação para diagnóstico de qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos de polissacarídeos capsulares de *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*) e é comercializado na configuração de um kit para 50 testes contendo: tiras teste, controle positivo, diluente de amostra e diluente para titulação. A fabricante legal detentora do registro no país é a Alamar Tecno Científica Ltda. e a distribuição do teste é feito pela Interlab – Distribuidora de Produtos Científicos Ltda.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

5.1. Perguntas de pesquisa

Este parecer técnico-científico avalia duas demandas da SVS/MS, portanto, foram construídas duas perguntas de pesquisa, cujas estruturas, de acordo com o acrônimo PIROS, encontram-se no **Quadro 1**, abaixo. Os testes considerados como comparadores estão disponíveis no SUS.

Quadro 1. Perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICOS.

PERGUNTA 1: O teste CRAG-LFA é sensível e específico no rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PVHIV com células CD4+ ≤ 200 cél/mm ³ comparado ao teste de aglutinação do látex?		
P	População	Pacientes vivendo com o vírus da imunodeficiência humana com células CD4+ ≤ 200 cél/mm ³
I	<i>Index test</i> (teste índice)	<i>Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay</i>
R	<i>Reference standard</i> (teste de referência)	Teste de aglutinação do látex
O	<i>Outcomes</i> (desfechos)	Sensibilidade e especificidade
S	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, e estudos de acurácia diagnóstica
PERGUNTA 2: O teste CRAG-LFA é sensível e específico no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, se comparado ao teste de aglutinação do látex e tinta da China, em amostra de líquido?		
P	População	Pacientes vivendo com o vírus da imunodeficiência humana com sintomas de meningite criptocócica
I	<i>Index test</i> (teste índice)	<i>Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay</i>
R	<i>Reference standard</i> (teste de referência)	<ul style="list-style-type: none"> • Teste de aglutinação do látex • Tinta da China
O	<i>Outcomes</i> (desfechos)	Sensibilidade e especificidade
S	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, e estudos de acurácia diagnóstica

Fonte: elaboração própria.

5.2. Busca por evidências

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando estratégias descritas no **Quadro 2**.

Como critérios de inclusão da *Pergunta 1*, foram consideradas elegíveis: referências em inglês, português ou espanhol, que avaliaram a sensibilidade e especificidade do teste diagnóstico, *point of care* de CRAG-LFA em amostras biológicas de pacientes imunossuprimidos pelo HIV ou contagem de células CD4+ inferior a 200 cél/mm³ com suspeita de infecção por *Cryptococcus*, comparado ao teste CRAG-LA disponibilizado pelo SUS. Para a *Pergunta 2* foram consideradas elegíveis: referências em inglês, português ou espanhol, que avaliaram a sensibilidade e especificidade do teste

	<p>Care)) OR (Point of Care Testing)) OR (Bedside Testing)) OR (Bedside Testings)) OR (Testing, Bedside)) OR (enzyme immunoassay[MeSH Terms])) OR (enzyme immunoassay)) OR (Immunoassays)) OR (Immunochromatographic Assay)) OR (Assay, Immunochromatographic)) OR (Assays, Immunochromatographic)) OR (Immunochromatographic Assays)) OR (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay[MeSH Terms])) OR (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)) OR (Assay, Enzyme-Linked Immunosorbent)) OR (Assays, Enzyme-Linked Immunosorbent)) OR (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)) OR (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays)) OR (Immunosorbent Assay, Enzyme-Linked)) OR (Immunosorbent Assays, Enzyme-Linked)) OR (ELISA)) OR (lateral flow assay)) OR (lateral flow assay system)) OR (crag lfa)) OR (crag lfa testing)</p> <p>#4 (((((((((((((((((latex fixation test[MeSH Terms]) OR (latex fixation test)) OR (latex fixation tests[MeSH Terms])) OR (latex fixation tests)) OR (Fixation Test, Latex)) OR (Fixation Tests, Latex)) OR (Latex Fixation Test)) OR (Test, Latex Fixation)) OR (Tests, Latex Fixation)) OR (Latex Agglutination Tests))) OR (Agglutination Test, Latex)) OR (Agglutination Tests, Latex)) OR (Latex Agglutination Test)) OR (Test, Latex Agglutination)) OR (Tests, Latex Agglutination)</p> <p>#5 (((chinese ink[Supplementary Concept])) OR (chinese ink)) OR (India ink)</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p> <p>#7 #1 AND #2 AND #3 AND #5</p> <p>#8 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5</p>		
EMBASE	<p>#1 ('cryptococcosis'/exp OR 'cryptococcosis' OR 'cryptococcal meningitis'/exp OR 'cryptococcal meningitis' OR 'cryptococcus neoformans'/exp OR 'cryptococcus neoformans' OR 'cryptococcus gattii'/exp OR 'cryptococcus gattii')</p> <p>#2 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immunodeficiency virus infection' OR 'human immunodeficiency virus'/exp OR 'human immunodeficiency virus' OR 'immune deficiency'/exp OR 'immune deficiency'</p> <p>#3 'immunochromatographic assay kit'/exp OR 'immunochromatographic assay kit' OR 'lateral flow assay'/exp OR 'lateral flow assay' OR 'lateral flow immunochromatography'/exp OR 'lateral flow immunochromatography' OR 'lateral flow immunochromatographic assay'/exp OR 'lateral flow immunochromatographic assay' OR 'lateral flow test'/exp OR 'lateral flow test' OR 'lateral flow device'/exp OR 'lateral flow device' OR 'lateral flow dipstick'/exp OR 'lateral flow dipstick' OR 'lateral flow immunoassay'/exp OR 'lateral flow immunoassay' OR 'point of care system'/exp OR 'point of care system' OR 'point of care testing'/exp OR 'point of care testing'</p> <p>#4 'latex agglutination test'/exp OR 'latex agglutination test' OR 'latex fixation test'/exp OR 'latex fixation test' OR 'latex agglutination test kit'/exp OR 'latex agglutination test kit'</p> <p>#5 'indian ink'/exp OR 'indian ink' OR 'india ink' OR 'india ink c11-1431'</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND [embase]/lim</p> <p>#7 #1 AND #2 AND #3 AND #5 AND [embase]/lim</p> <p>#8 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND [embase]/lim</p>	08/12/2020	30
The Cochrane Library	<p>#1 ("cryptococcosis"):ti,ab,kw</p> <p>#2 ("HIV"):ti,ab,kw</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	08/12/2020	7
Lilacs	<p>#1 "Criptococose" OR "Cryptococcosis" OR "Criptococosis" OR "Meningite Criptocócica" OR "Meningitis, Cryptococcal" OR "Meningitis Criptocócica" [Palavras]</p> <p>#2 "HIV" OR "VIH" OR "Infecções por HIV" OR "HIV Infections" OR "Infecciones por VIH" [Palavras]</p>	11/12/2020	276
TOTAL			360

Para a primeira pergunta de pesquisa, foram recuperadas 324 referências. Após a retirada de duplicatas e triagem por título e resumo, foram selecionadas nove referências para leitura de texto completo. Os estudos excluídos após leitura, de acordo com os critérios de elegibilidade, estão sumarizados na **Quadro 3** e o fluxo de busca é apresentado na **Figura**. Este processo foi realizado por meio do Rayyan, um aplicativo da Web desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (26).

Quadro 2. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 1.

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Boulware et al, 2014	Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast.	População não corresponde ao PICO
Gitonga et al, 2019	Point of care testing evaluation of lateral flow immunoassay for diagnosis of cryptococcus meningitis in HIV-positive patients at an urban hospital in Nairobi, Kenya, 2017.	População não corresponde ao PICO
Harrington et al, 2020	Evaluation of a cryptococcal antigen lateral flow assay and the burden of cryptococcal disease in Atlanta, Georgia	Resumo de congresso - pôster
Hevey et al, 2020	Performance of the Lateral Flow Assay and Latex Agglutination Serum Cryptococcal Antigen Tests in Cryptococcal Disease in Patients with and without HIV.	População não corresponde ao PICO
Temfack et al, 2020	Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with HIV: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies.	População não corresponde ao PICO
Vidal et al, 2015	Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality.	Revisão narrativa
Wahyuningsih et al, 2014	Comparison between latex agglutination test and lateral flow assay for the detection of Cryptococcus antigen in serum.	Resumo de congresso - pôster

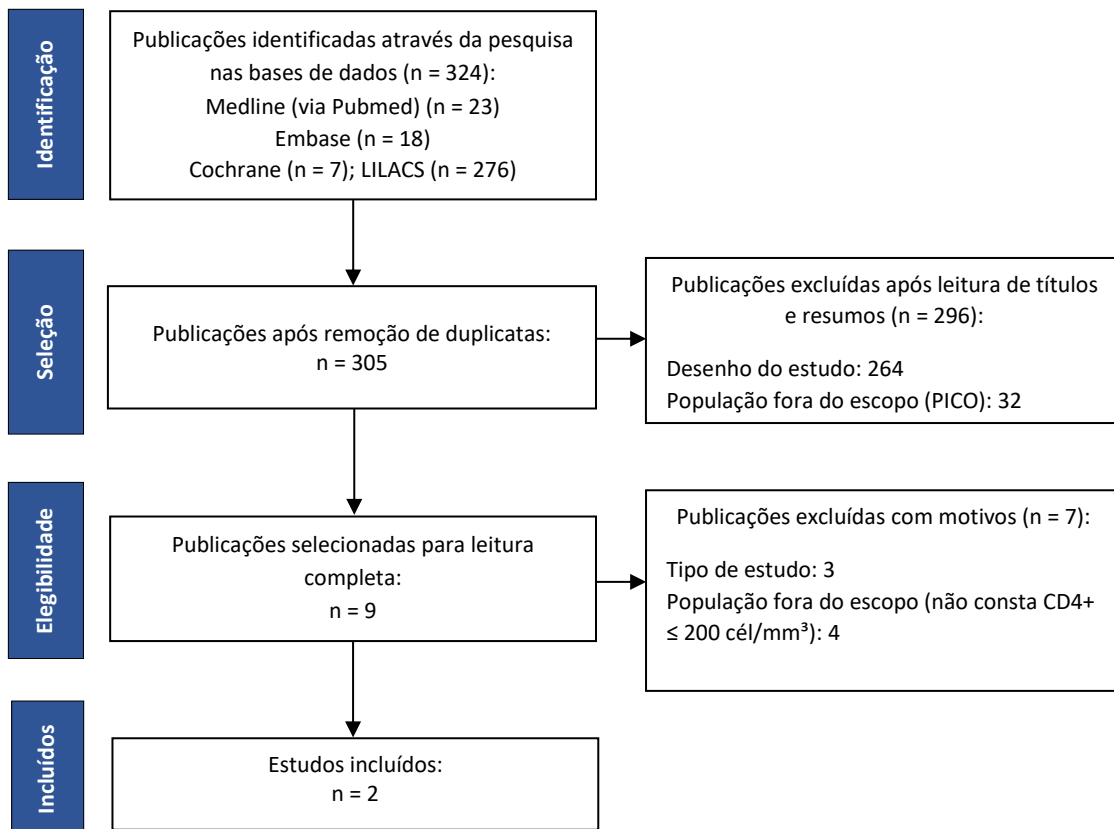


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 1 de pesquisa.

Para a segunda pergunta de pesquisa, foram recuperadas 360 referências. Após a retirada de duplicatas e triagem por título e resumo, foram selecionadas 12 referências para leitura do texto completo. De acordo com os critérios de elegibilidade, foram excluídos os estudos sumarizados no **Quadro 4**, o fluxograma de busca é apresentado na **Figura**.

Quadro 3. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos, para a pergunta 2.

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Boulware et al, 2014	Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast.	Está incluído na RS de Huang et al (2015) e na RS de Temfack (2020)
Frola et al, 2017	Prevalence of cryptococcal infection among advanced HIV patients in Argentina using lateral flow immunoassay.	Comparador
Harrington et al, 2020	Evaluation of a cryptococcal antigen lateral flow assay and the burden of cryptococcal disease in Atlanta, Georgia.	Resumo de congresso - pôster
Hevey et al, 2020	Performance of the Lateral Flow Assay and Latex Agglutination Serum Cryptococcal Antigen Tests in Cryptococcal Disease in Patients with and without HIV.	Tipo de amostra não corresponde ao PICO
Longley et al, 2016	Cryptococcal Antigen Screening in Patients Initiating ART in South Africa: A Prospective Cohort Study.	Tipo de amostra não corresponde ao PICO
Rugemalila et al, 2013	Cryptococcal antigen prevalence in HIV-infected Tanzanians: a cross-sectional study and evaluation of a point-of-care lateral flow assay	Está incluído na RS de Huang et al (2015)
Meya et al, 2015	Preventing Cryptococcosis—Shifting the Paradigm in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy	Revisão narrativa

Rajasingham et al, 2019	Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing.	Revisão narrativa
Vidal et al, 2015	Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality.	Revisão narrativa
Lourens et al, 2016	Rapid diagnosis of cryptococcal meningitis by use of lateral flow assay on cerebrospinal fluid samples: influence of the high dose "hook" effect.	Está incluído na RS de Temfack et al (2020)

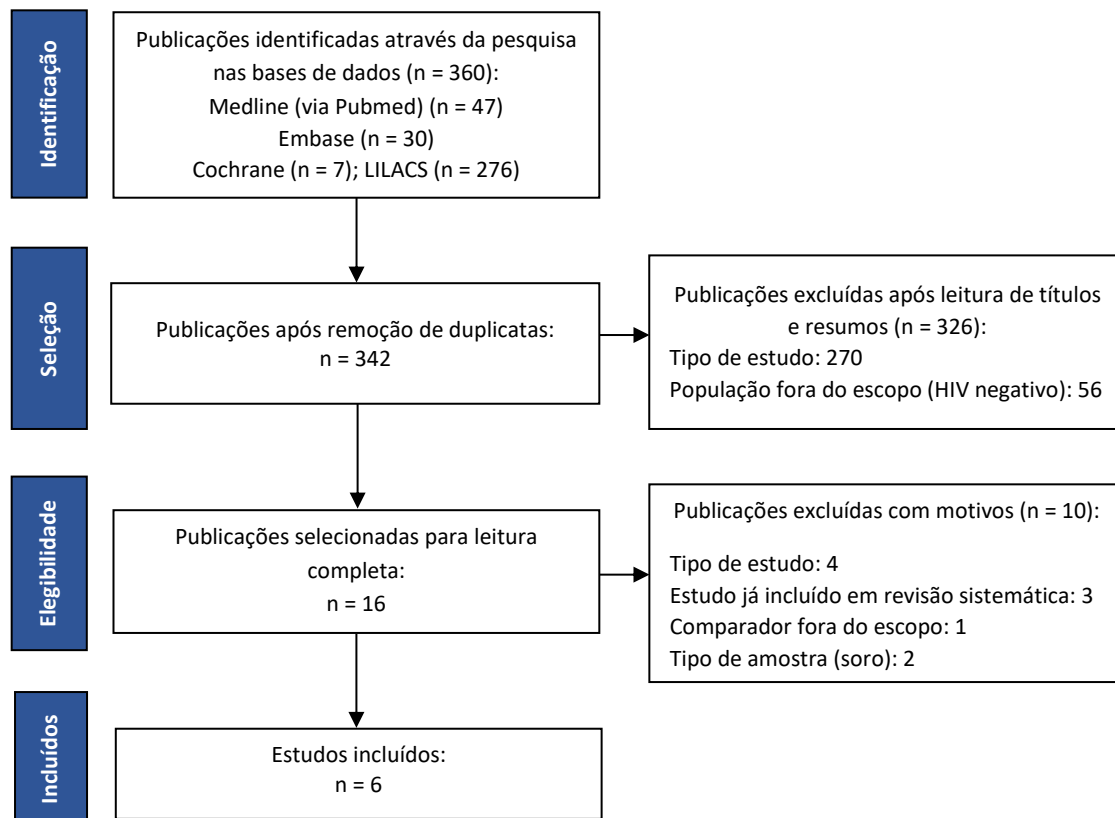


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos para a pergunta 2 de pesquisa.

5.3. Avaliação do risco de vieses das evidências

O risco de viés das revisões sistemáticas incluídas neste parecer técnico científico foi analisado por meio da ferramenta ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*), que avalia o risco de viés em revisões com questões relacionadas a intervenções, etiologia, diagnóstico e prognóstico, em três fases envolvendo a relevância, o processo de revisão e o julgamento de risco de viés. Ambas as revisões foram avaliadas com baixo risco de viés.

Já os estudos primários, de acurácia, foram avaliados por meio da ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) e o resultado está sumarizado no **Quadro 5**, a seguir.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia conforme o QUADAS-2.

Autor/ano	RISCO DE VIÉS				APLICABILIDADE		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Chisale et al, 2020 (36)	😊	?	?	😊	😊	?	?
Gitonga et al, 2019 (2)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Longley et al, 2016 (37)	😞	😞	😞	😊	😊	😞	😞
Mamuye et al, 2016 (6)	😊	?	?	😊	😊	?	😞
Rugemalila et al, 2013 (7)	😊	?	?	😊	😊	?	😞
Vidal et al, 2018 (9)	?	?	😊	😊	😊	?	😊

Legenda: 😊 = baixo risco de viés; 😞 = alto risco de viés; ? = risco incerto

A análise atribuiu baixo risco de viés a um estudo de acurácia diagnóstica (28). Além disso, não há informações suficientes para confirmar o cegamento durante realização e interpretação dos testes em três estudos (27,30-32), o que também atribui risco de viés no domínio 2 desses estudos. Também não há informações suficientes acerca da realização do teste de referência, se foi de forma cegada em dois estudos, o que também indica um risco de viés no domínio 3 (31,32). Foi atribuído alto risco de viés a um estudo nos domínios 1 e 2, pois a seleção dos pacientes e aplicação dos testes índice e de referência não foram padronizados (29).

5.4. Caracterização dos estudos

No **Quadro 6**, abaixo, são apresentadas as principais características dos estudos selecionados para análise conduzida neste parecer, bem como desenho e origem do estudo, população e tipo de amostra analisadas e qual teste comparador que responde à pergunta de pesquisa foi utilizado. Vale destacar que não foram sumarizados comparadores que não são discutidos neste parecer técnico científico, como ensaio imunoenzimático, dentre outros.

Quadro 5. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo	Desenho do estudo	Origem	População/Tipo de amostra	Comparador
PERGUNTA 1				
Longley et al, 2016 (37)	Estudo transversal prospectivo	África do Sul	645 PVHIV e CD4+ ≤ 100 cél/μL: 645 amostras de plasma, soro e urina 129 amostras de sangue total	CRAG-LA
Rugemalila et al, 2013 (7)	Estudo transversal retrospectivo	Tanzânia	218 PVHIV e CD4+ < 200 cél/μL: 218 amostras de soro coletada	CRAG-LA
PERGUNTA 2				
Chisale et al, 2020 (36)	Estudo transversal prospectivo	Malawi	265 PVHIV com sintomas de meningite: 265 amostras de líquido	CRAG-LA e tinta da China
Gitonga et al, 2019 (2)	Estudo transversal	Quênia	124 PVHIV com suspeita de MC: 124 amostras de sangue capilar 124 amostras de soro 99 amostras de líquido	CRAG-LA e tinta da China

Huang et al, 2015 (38)	Revisão sistemática com meta-análise	Multinacional	12 estudos primários: População com suspeita de criptococose e/ou MC; amostras de soro, líquido e urina	CRAG-LA
Mamuye et al, 2016 (6)	Estudo transversal prospectivo	Etiópia	198 PVHIV hospitalizados: 198 amostras de sangue e urina 17 amostras de líquido	Tinta da China
Temfack et al, 2020 (39)	Revisão sistemática com meta-análise	Multinacional	11 estudos primários: PVHIV com sintomas de MC; amostras de soro e líquido	CRAG-LA e tinta da China
Vidal et al, 2018 (9)	Caso-controle prospectivo	Brasil	20 PVHIV e MC: 20 amostras de sangue, urina e líquido	Tinta da China

Legenda: PVHIV: pacientes HIV positivos; MC: meningite criptocócica; CRAG-LA: teste de aglutinação por látex para antígeno criptocócico.

* Alguns estudos apresentaram outros comparadores que estão fora da pergunta PICO, como cultura e ensaio imunoenzimático. Estes comparadores não foram identificados na tabela para dar ênfase nos comparadores de interesse das perguntas de pesquisa.

5.5. Síntese de resultados dos estudos

Pergunta 1:

Longley e colaboradores (2016) desenvolveram um estudo transversal prospectivo para rastrear a antigenemia criptocócica, em amostras de plasma, soro, urina e sangue total de pacientes com estágio avançado de infecção por HIV que iniciaram TARV, para reduzir casos da doença criptocócica e mortes. Um total de 645 pacientes maiores de 18 anos de idade e contagem de células CD4+ ≤ 100 células/ μ L foram incluídos no estudo. O antígeno criptocócico foi medido usando CRAG-LFA e CRAG-LA. Pacientes CrAg-positivos foram submetidos à punção lombar e tratados com antifúngicos. Os pacientes iniciaram o TARV entre 2 e 4 semanas e foram acompanhados por 1 ano. Vinte e oito dos 645 pacientes (4,3%) triados foram CrAg positivos usando o CRAG-LFA tanto no plasma como em amostra de soro. Desses 28, apenas sete foram positivos para CRAG-LA, seis permaneceram vivos ao final do ano de acompanhamento e uma morte foi reportada aos três meses de acompanhamento. Nos mesmos 28 pacientes com soro ou plasma positivos para CRAG-LFA, 56% (n=16) também tiveram CRAG-LFA positivo na urina. Outros 16 pacientes negativos para CRAG-LFA no soro ou plasma também tiveram resultados positivos com o LFA na urina, estes foram considerados falsos positivos. Na repetição do teste das mesmas amostras de urina após congelamento a -80°C , 12 das 16 amostras foram CRAG-LFA negativas, deixando 4 resultados de urina falso-positivos não resolvidos. O teste CRAG-LFA de sangue total de 192 pacientes, incluindo oito com um CrAg sérico ou plasmático positivo, demonstrou 100% de concordância entre os resultados de CRAG-LFA do sangue total e do soro ou plasma. Em pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos, a sensibilidade do CRAG-LFA usando urina foi baixa (57% em relação ao soro ou plasma), produzindo um valor preditivo positivo de 50% neste contexto. A prevalência de antigenemia assintomática foi de 4,3% com CRAG-LFA sensível e apenas 1,1% com o CRAG-LA (29).

Rugemalila e colaboradores (2013) realizaram um estudo transversal retrospectivo para determinar a prevalência da antigenemia criptocócica em pacientes com HIV que iniciaram TARV. Paralelamente, avaliaram o desempenho do teste CRAG-LFA em comparação com o teste convencional de CRAG-LA. Dentre 218 pacientes ambulatoriais assintomáticos para criptococose, 7 pacientes (3%, IC95% 1–7%) foram positivos para ambos os testes CrAg. O título médio do CRAG-LA foi de 1:128 (IQR 1: 32-1: 512). Os pacientes CrAg-positivos tiveram contagens de células CD4+ medianas significativamente mais baixas do que pacientes CrAg-negativos: 19 células/ μ L (IQR 9-58 células/ μ L) *versus* 97 células/ μ L

(IQR 72-116 células/ μ L), $p < 0,001$. Pacientes com uma contagem de CD4+ > 50 células/ μ L tiveram chances significativamente menores de serem CrAg-positivos do que aqueles com contagem de células CD4+ ≤ 50 células/ μ L após o ajuste para o status TARV (*odds ratio* ajustado 0,03, intervalo de confiança de 95%, 0,01-0,08). Os pacientes que não receberam TARV apresentaram maiores chances de serem positivos para CrAg do que pacientes submetidos à TARV em análises não ajustadas; no entanto, essa associação não permaneceu significativa após o ajuste para a contagem de células CD4+. Quando a análise foi restrita apenas àqueles pacientes com contagem de células CD4+ ≤ 100 células/ μ L ($n = 124$), seis pacientes (5%, IC 95% 2–10%) eram positivos para CrAg. A concordância entre os dois testes nos 218 pacientes assintomáticos foi de 100%. O estudo incluiu ainda 101 pacientes internados com suspeita clínica de doença criptocócica para teste de CRAG-LFA e LA, dos quais 56 (55%) foram positivos para ambos os testes. Um paciente foi positivo usando o teste LFA, mas negativo no teste LA. Este paciente tinha uma contagem de células CD4+ de 129 células/ μ L, estava em TARV. Assim, na coorte total do estudo, de 319 pacientes internados e ambulatoriais, 64 pacientes foram positivos para CRAG-LFA, 63 dos quais também eram positivos para CRAG-LA. Nenhum paciente foi positivo para CRAG-LA, mas negativo para CRAG-LFA. A concordância geral entre os dois ensaios foi de 99,7%, resultando em um coeficiente de kappa de 0,99 (erro padrão 0,06, $p < 0,001$). O estudo sugere alto risco de viés de acordo com o instrumento QUADAS por ter como comparador um teste não padronizado para diagnóstico da criptococose. Além disso, não há informações suficientes no estudo acerca do cegamento da aplicação e interpretação dos resultados (31).

A **Figura 4**, abaixo, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades estimadas de cada estudo (quadrado azul) e seus intervalos de confiança (IC) de 95% (linha horizontal preta), individualmente. Os valores dos resultados dos testes são o número de cada tipo de resultado (verdadeiro positivo [TP], falso positivo [FP], falso negativo [FN] e verdadeiro negativo [TN]). As análises foram realizadas usando os *softwares* Meta-DiSc 1.4 e Review Manager 5.4.1.

Para estudos individuais, a estimativa de sensibilidade foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 99% a 100%. A sensibilidade combinada dos estudos, segundo a meta-análise, foi 100% (IC95%; 96 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 99 - 100). Cabe ressaltar que as amostras biológicas analisadas no estudo de Longley et al. (2016) foram soro e plasma, sem distinção entre pacientes e no estudo de Rugemalila et al. (2013) foi utilizado apenas o soro. O teste de referência é o CRAG-LA.

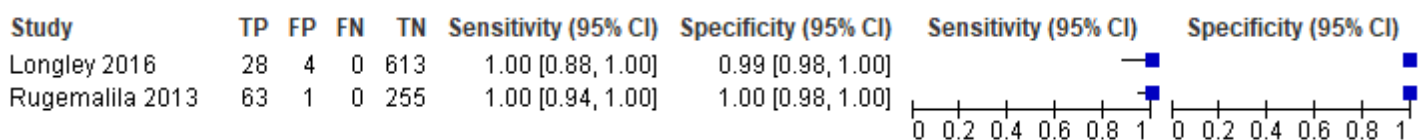


Figura 4. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no rastreamento de infecção por *Cryptococcus* em PVHIV com células CD4+ ≤ 200 células/ mm^3 comparado ao teste CRAG-LA.
Fonte: elaboração própria.

Pergunta 2:

Chisale e colaboradores (2020) analisaram 265 amostras de líquido de PVHIV hospitalizados com sintomas de meningite criptocócica. Foram conduzidos quatro tipos de testes diagnósticos, incluindo tinta da China, CRAG-LFA de dois tipos comerciais e coloração de Gram. A taxa de identificação de meningite criptocócica positiva variou de 6,4% (usando a tinta da China) para 14,3% (usando CRAG-LFA). Ambos os testes CRAG-LFA identificaram mais positivos do que o método de cultura convencional, padrão de referência do estudo. A tinta da China e a coloração de Gram foram associadas à menor sensibilidade (54,8% e 61,3%), mas à maior especificidade (100%) no diagnóstico de meningite criptocócica. Ambos os testes CRAG-LFA mostraram 100% de sensibilidade e alta especificidade de até 98,3%, com o teste da Immy exibindo o nível mais alto de precisão (98,5%). A coloração de Gram foi considerada um pouco mais sensível (61,3%) do que a tinta da China (54%), embora esta diferença não tenha sido testada para significância estatística. Esse estudo estabeleceu que os testes de CRAG-LFA são mais precisos para o diagnóstico de meningite criptocócica em pacientes com HIV em comparação com os testes microscópicos (coloração de Gram e tinta da China), com sensibilidade de 100% e especificidade de 98% (35).

Gitonga e colaboradores (2019) conduziram um estudo transversal para avaliar o desempenho do CRAG-LFA *versus* CrAg Latex, microscopia com tinta nanquim e cultura no diagnóstico da meningite criptocócica. Foram analisadas 124 amostras de sangue total e 99 amostras de LCR de 124 pacientes diagnosticados com HIV. Comparando CRAG-LFA com CrAg Latex no soro, a sensibilidade e especificidade foram de 100% (IC95% 92,3-100) e 91% (IC95% 82,6-95,6), respectivamente, valor preditivo positivo e negativo (VPP e VPN) em 86,8% e 100%, com uma concordância total de 94,4% e kappa de 0,88 (IC95% 0,80-0,97). No LCR, a sensibilidade e especificidade foram de 100% (IC95% 92,7-100) e 96% (IC95% 86,5-98,9), VPP e VPN em 96,1 e 100 com uma concordância total de 98% e um valor de kappa de 0,96 (IC 95% 0,90-1,00). Na comparação com a tinta nanquim no LCR, a sensibilidade e a especificidade do CRAG-LFA foram de 100% (IC 95% 92,6 a 100) e 94,1% (IC 95% 84,1 a 97,9), PPV e VPN a 94,1% e 100% com uma concordância total de 97% e valor kappa de 0,94 (IC 95% 0,87-1,00). Na comparação à cultura, também no LCR, a sensibilidade e a especificidade foram de 100% (IC95% 86,2-100) e 64% (IC95% 52,7-73,9), VPP e VPN em 47,6% e 100%, com um total de concordância de 72,7% e valor kappa de 0,46 (IC95% 0,32-0,61). Comparando o diagnóstico no sangue capilar com soro, a sensibilidade e especificidade foram de 100%, VPP e VPN com uma concordância total de 100% e um valor de Kappa de 1,00 (IC95% 1,00–1,00). O estudo aponta para uma alta concordância entre o CRAG-LFA, CrAg Latex e a tinta nanquim em diferentes amostras e uma elevada concordância diagnóstica de diferentes amostras analisadas apenas com o CRAG-LFA (28).

Mamuye e colaboradores (2016) apresentaram um estudo transversal de 198 pacientes com HIV para determinar as taxas e preditores de doença criptocócica e avaliar o desempenho do CRAG-LFA em várias amostras biológicas. Entre os 198 pacientes infectados pelo HIV, 18 (9,1%) apresentaram resultado sérico positivo por CRAG-LFA com títulos variando de 1:40 a 1:2.560. Todos os 18 pacientes com LFA sérico positivo foram submetidos a punção lombar e 17 tiveram seu LCR testado com microscopia de tinta nanquim e CRAG-LFA ou com ambos. Quinze (88%) dos 17 tiveram um CRAG-LFA positivo. Em comparação com o CRAG-LFA, a tinta nanquim teve uma sensibilidade de 85% no diagnóstico de meningite

criptocócica. Todos os 16 pacientes com meningite tiveram um CRAG-LFA positivo no sangue total capilar, enquanto apenas 12 (75%) tiveram um resultado positivo na amostra de urina. A concordância entre os resultados de CRAG-LFA sérico e capilar foi extremamente alta ($\kappa = 0,97$, intervalo de confiança de 95% [IC] = 0,91-1,00) e maior do que entre os resultados de CRAG-LFA sérico e urinário ($\kappa = 0,76$, IC 95% = 0,58-0,93). O estudo sugere uma performance superior do teste CRAG-LFA em amostras de sangue capilar em relação à amostras de soro, o que de acordo com os mesmos é um atrativo que o teste oferece, ser menos invasivo (30).

Vidal e colaboradores (2018) conduziram um estudo de performance do teste CRAG-LFA em 20 pacientes com HIV e meningite criptocócica confirmada por cultura do líquido. As amostras incluíram soro, líquido, sangue total capilar e urina. Entre os 20 pacientes, 19 apresentaram CRAG-LFA positivo em amostras de líquido, soro e sangue total (sensibilidade de 95%; IC 95%: 75,13% a 99,87%). Dezesesseis (80%) pacientes apresentaram CRAG-LFA positivo na urina; em seis pacientes (32%), o crescimento de *C. neoformans* foi observado na hemocultura. Em todos os 36 controles, o LFA CrAg sérico foi negativo (especificidade de 100%; IC 95%: 90,3% a 100,0%). O estudo conclui que a sensibilidade e especificidade do teste é alta e concordante com a literatura. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, considerando a limitação amostral, a condução dos métodos não foi bem esclarecida e a ferramenta de qualidade aponta para um alto risco de viés no domínio 2, referente à transparência da aplicação e interpretação dos testes (32).

A **Figura 5**, a seguir, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades estimadas de cada estudo e seus intervalos de confiança, individualmente.

Para estudos individuais, a estimativa de sensibilidade foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 98% a 99%. A sensibilidade combinada dos estudos, segundo a meta-análise, foi 100% (IC95%; 92 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 97 - 100). Cabe ressaltar que a amostra biológica analisada nos estudos é o líquido e o teste de referência foi a tinta da China, para os estudos de Chisale et al. (2020), Mamuye et al. (2016) e Vidal et al. (2018). O estudo de Gitonga et al. (2019) não relatou os valores de TP, FP, TN e FN, portanto, este estudo não foi computado na meta-análise. A Secretaria-Executiva da Conitec entrou em contato com os autores para solicitar os dados, mas sem sucesso até a finalização do texto deste parecer técnico-científico.

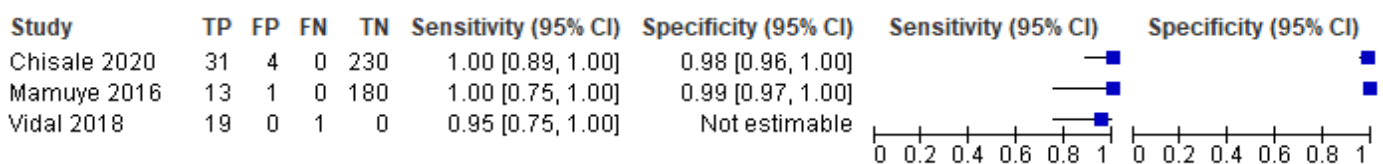


Figura 5. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV comparado ao teste de tinta da China.

Fonte: elaboração própria.

Huang e colaboradores (2015) conduziram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise de 12 estudos, com objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica do teste CRAG-LFA em amostras de soro, líquido e urina. Os valores combinados de sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no soro foram 97,6% (IC de 95%, 95,6% a 98,9%) e 98,1% (IC de 95%, 97,4% a 98,6%), respectivamente. A razão de verossimilhança positiva (RV+) média de CRAG-LFA no soro foi de 43,787 (IC de 95%, 22,60–84,81) e a razão de verossimilhança negativa (RV-) foi de 0,03 (IC de 95%, 0,01–0,09). O *odds ratio* de diagnóstico (ORD) combinado foi de 2180,30 (IC de 95%, 868,92– 5471,00) e a área sobre a curva (AUC) foi de 0,9968. Os valores combinados de sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no líquido foram 98,9% (IC 95%, 97,9% a 99,5%) e 98,9% (IC 95%, 98,0% a 99,5%), respectivamente. A RV+ média no soro foi 48,83 (IC de 95%, 21,59-110,40) e a RV- foi de 0,02 (IC de 95%, 0,01-0,04), enquanto o ORD combinado foi 2931,10 (IC de 95%, 1149,20-7475,90) e a AUC foi 0,9974. O valor de sensibilidade combinada na urina foi de 85,0% (IC de 95%, 78,7% a 90,1%). Nesta revisão, os autores identificaram uma heterogeneidade significativa para todos os desempenhos do teste acima de 50% (I^2 - I-quadrado), exceto para a sensibilidade do teste no líquido que foi de 18,90%. Na análise da influência potencial desta heterogeneidade nos subgrupos de referentes ao ensaio imunoenzimático no soro e na urina ambas foram superiores a 50%. Embora o valor I^2 do subgrupo de CRAG-LA em amostra de líquido tenha sido de 50,2%, a sensibilidade e especificidade foram 96,9% (IC 95%, 92,9% a 99,0%) e 98,7% (IC 95%, 95,3% para 99,8%), respectivamente. No geral, esta revisão sistemática com meta-análise demonstrou uma precisão muito alta de CRAG-LFA no soro e no líquido para o diagnóstico do antígeno criptocócico em pacientes de risco, como PVHIV com suspeita de meningite criptocócica (33).

A **Figura 6**, a seguir, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades e intervalos de confiança estimados de cada estudo analisado na revisão sistemática de Huang e colaboradores (2015), individualmente.

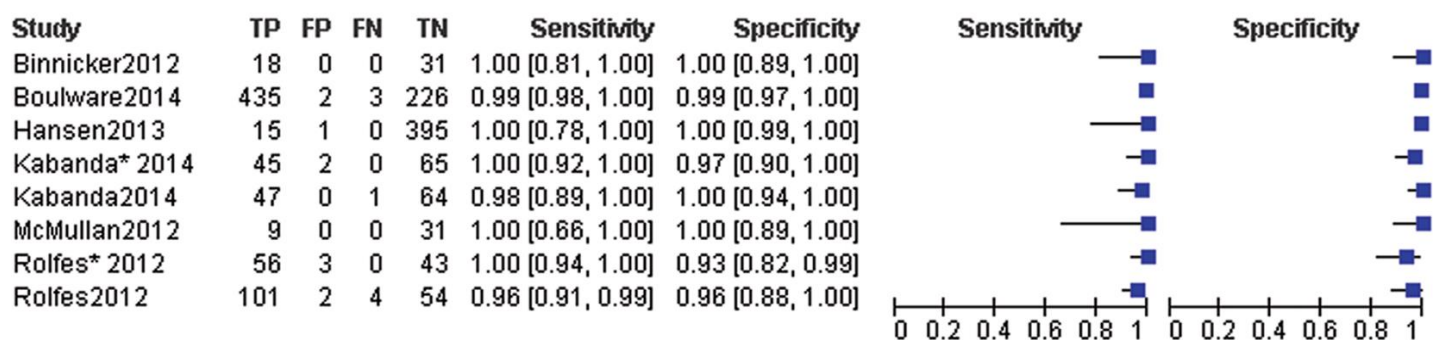


Figura 6. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Huang e colaboradores (2015).

Temfack e colaboradores (2020) desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise de 11 estudos, nos quais foram incluídos, no total, 3.600 participantes adultos (idade > 18 anos) HIV-positivos com sintomas sugestivos de meningite criptocócica. Para detecção de CrAg nas amostras de sangue ou líquido, foram utilizados os testes CRAG-LA ou CRAG-LFA, de diferentes marcas. O padrão de referência foi a identificação direta de leveduras por microscopia de líquido ou de colônias cultivadas e coradas com tinta da China. Em termos de tecnologias de detecção de CrAg, 7 de 11 (63,6%)

estudos avaliaram CRAG-LA (613 participantes) e quatro (36,4%) avaliaram CRAG-LFA (2987 participantes). CrAg foi avaliado no soro e no LCR dos mesmos participantes em cinco estudos (1846 participantes), apenas no soro, em um estudo (100 participantes) e apenas no LCR, em cinco estudos (1654 participantes). Em todos os 11 estudos, a cultura fúngica do líquido foi o padrão de referência para confirmar meningite criptocócica. Em quatro estudos (1433 participantes), foi considerado um padrão de referência composto compreendendo cultura, coloração com tinta da China, testes de CrAg ou reação em cadeia da polimerase (PCR). Nenhum estudo se baseou apenas na positividade da tinta da China como padrão de referência. No líquido, CRAG-LA (10 coortes diagnósticas, 1810 participantes) teve uma sensibilidade resumida de 97,1% (91,9 - 99,0) e uma especificidade de 99,1% (93,8 - 99,9) e CRAG-LFA (6 coortes diagnósticas, 3.099 participantes) teve uma sensibilidade resumida de 99,5% (97,2 - 99,9) e especificidade de 99,5% (94,2 - 99,9). Embora houvesse alguma evidência estatística fraca de que o CRAG-LFA pode ter melhor sensibilidade no líquido ($p = 0,07$) do que CRAG-LA, suas especificidades foram comparáveis ($p = 0,54$). Algumas limitações devem ser consideradas nesta revisão com meta-análise. Em alguns dos estudos sobre líquido, por exemplo, a precisão do diagnóstico pode ter sido superestimada por causa dos padrões de referência compostos. Além disso, a comparação dos desempenhos de CRAG-LA e CRAG-LFA foi indireta, pois apenas um estudo avaliou ambos os testes no líquido (34).

A **Figura 7**, a seguir, representa a meta-análise das sensibilidades e especificidades e intervalos de confiança estimados de cada estudo analisado na revisão sistemática de Temfack e colaboradores (2020), individualmente.

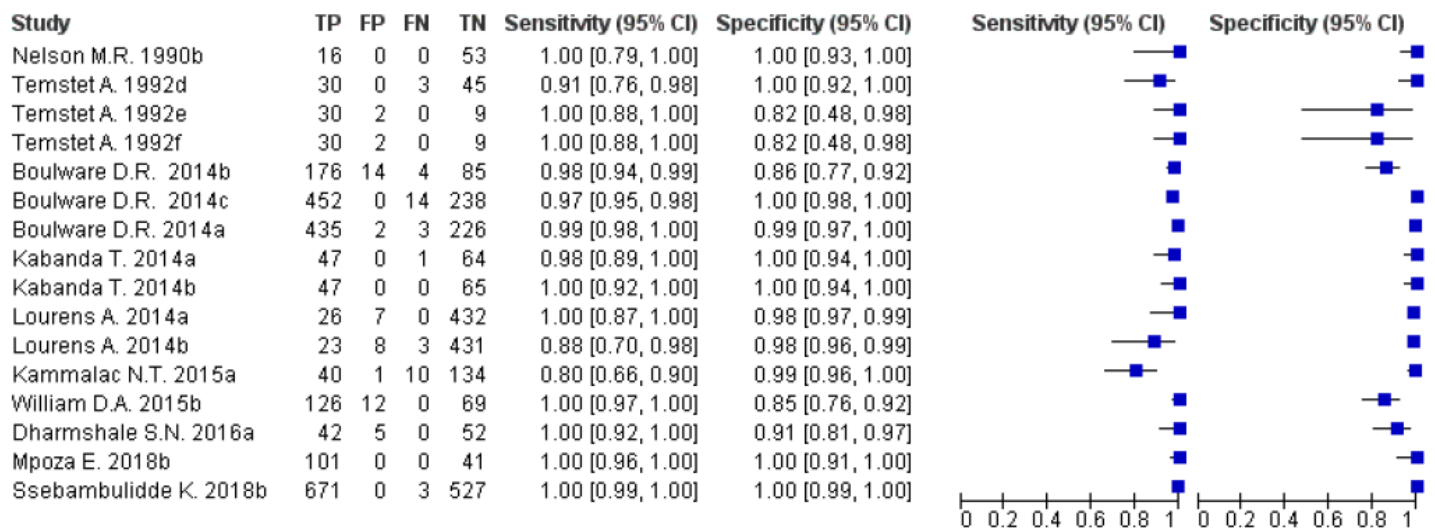


Figura 7. Sensibilidade e especificidade de CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV, segundo meta-análise de Temfack e colaboradores (2020).

5.6. Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança da evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Os resultados da avaliação podem ser consultados

nas tabelas, para a Pergunta 1 (**Quadro 7**) e Pergunta 2 de pesquisa (**Quadro 8**), respectivamente. Foram considerados na avaliação apenas os estudos primários anteriormente meta-analisados.

A avaliação GRADE indica que as evidências para a Pergunta 1 têm certeza moderada e as evidências para a Pergunta 2 de pesquisa têm certeza alta de precisão do teste diagnóstico avaliado neste parecer.

Quadro 6. Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 1: O teste *CRAG-LFA* é sensível e específico no rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PVHIV com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³ comparado ao teste de aglutinação do látex?

Sensibilidade combinada		1.00 (95% CI: 0.96 para 1.00)		Prevalências*			2%	4.3%	5%		
Especificidade combinada		1.00 (95% CI: 0.99 para 1.00)									
Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da evidência de precisão do teste
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 2%	Probabilidade pré-teste de 4.3%	Probabilidade pré-teste de 5%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com infecção por <i>Cryptococcus</i>)	2 estudos 91 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	20 (19 para 20)	43 (41 para 43)	50 (48 para 50)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo infecção por <i>Cryptococcus</i>)								0 (0 para 1)	0 (0 para 2)	0 (0 para 2)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem infecção por <i>Cryptococcus</i>)	2 estudos 870 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	980 (970 para 980)	957 (947 para 957)	950 (941 para 950)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-positivos (Pacientes com infecção por <i>Cryptococcus</i> incorretamente classificados)								0 (0 para 10)	0 (0 para 10)	0 (0 para 9)	

Fonte: Elaboração própria. Explicações:

a. Há alto risco de viés devido a não randomização e não cegamento na realização do teste índice e de referência.

* Fontes das prevalências de infecção por *Cryptococcus* utilizadas:

2% - Diretrizes para o diagnóstico, prevenção e manejo da doença criptocócica em adultos, adolescentes e crianças infectados por HIV. Suplemento. Organização Mundial da Saúde, março de 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf;jsessionid=2CE0AED9366F6D4C9366F242B8D606BB?sequence=1>;

4,3% - Longley et al. 2016 (29);

5% - Rugemalila et al. 2013 (31).

Quadro 7. Qualidade das evidências (GRADE) para a pergunta de pesquisa 2: Deve-se usar *CRAIG-LFA* para diagnosticar Meningite Criptocócica em PVHIV?

Sensibilidade combinada		1.00 (95% CI: 0.92 para 1.00)		Prevalências			2%	8.1%	14.3%		
Especificidade combinada		0.99 (95% CI: 0.97 para 1.00)									
Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da evidência de precisão do teste
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 2%	Probabilidade pré-teste de 8.1%	Probabilidade pré-teste de 14.3%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com Meningite Criptocócica)	3 estudos 64 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	20 (18 para 20)	81 (75 para 81)	143 (132 para 143)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Meningite Criptocócica)								0 (0 para 2)	0 (0 para 6)	0 (0 para 11)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem Meningite Criptocócica)	3 estudos 415 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	970 (951 para 980)	910 (891 para 919)	848 (831 para 857)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Falsos-positivos (Pacientes com Meningite Criptocócica incorretamente classificados)								10 (0 para 29)	9 (0 para 28)	9 (0 para 26)	

Fonte: Elaboração própria.

Explicações:

* Fontes das prevalências de meningite criptocócica utilizadas:

2% - Diretrizes para o diagnóstico, prevenção e manejo da doença criptocócica em adultos, adolescentes e crianças infectados por HIV. Suplemento. Organização Mundial da Saúde, março de 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf;jsessionid=2CE0AED9366F6D4C9366F242B8D606BB?sequence=1>;

8,1% - Mamuye et al. 2013 (30);

14,3% - Chisale et al. 2020 (27).

6. REFERÊNCIAS

1. Severo CB, Gazzoni AF, Severo LC. Capítulo 3 - Criptococose pulmonar. In: Curso de Atualizações - Micoses. J Bras Pneumol; 2009. p. 1136–44.
2. Kon AS, Grumach AS, Colombo AL, Penalva ACO, Wanke B, Telles FDQ, et al. Guidelines in cryptococcosis - 2008. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(5):524–44.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Rhodes JC. Taxonomic studies on *Filobasidiella* species and their anamorphs. Antonie Van Leeuwenhoek [Internet]. 1982;48(1):25–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00399484>
4. Capone D, Gonçalves AJR, Andrade M et al. Criptococose pulmonar por *Cryptococcus* não-capsulado. J bras Med. 1986;50:67–70.
5. Severo LC, Londero AT, Martins SC, Reolon M, Geyer RG. Provável criptococose pulmonar causada por *Cryptococcus neoformans* não-capsulado. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1981;23(6):283–6.
6. Williamson JD, Silverman JF, Mallak CT, Christie JD. Atypical cytomorphologic appearance of *Cryptococcus neoformans*: a report of five cases. Acta Cytol. 1996;40(2):363–70.
7. Kwon-Chung KJ, Kozel TR, Edman JC, Polacheck I, Ellis D, Shinoda T et al. Recent advances in biology and immunology of *Cryptococcus neoformans*. J Med Vet. 1992;30(1):133–42.
8. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS - 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev. 1995;8(4):515–48.
9. Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: A review of the Brazilian experience for the disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45(6):299–305.
10. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. Aids. 2009;23(4):525–30.
11. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Launay O, Lortholary O, Achard J, Chabasse D, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: The CryptoA/D study. PLoS Med. 2007;4(2):0297–308.
12. WHO. World Health Organization. Towards a common language for functioning, disability and health ICF. 2002. p. 1–22.
13. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. [Internet]. Who. Geneva; 2018 [cited 2020 May 25]. p. 23. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf?Ajsessionid=04435249DFBDD7B62C8B6AEEE4928A4F?sequence=1%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260399/1/9789241550277-eng.pdf?ua=1%0Ahttp://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_
14. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017;17(8):873–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
15. Ganiem AR, Indrati AR, Wisaksana R, Meijerink H, Van Der Ven A, Alisjahbana B, et al. Asymptomatic cryptococcal antigenemia is associated with mortality among HIV-positive patients in Indonesia. J Int AIDS Soc. 2014;17:1–7.
16. Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): Comparison of the pre- and post-HAART eras. Aids. 2004;18(3):555–62.
17. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The Changing Epidemiology of Cryptococcosis: An Update from Population-Based Active Surveillance in 2 Large Metropolitan Areas, 1992–2000.

Clin Infect Dis. 2003;36(6):789–94.

18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica Para O Controle De Infecção Relacionada À Assistência À Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica. 1ª Ed. Brasília: ANVISA; 2013. 46 p.
19. Rego MF, Fontes RER, Nascimento WS, Meneses e Silva H. Análise bibliográfica dos principais aspectos da criptococose. *Brazilian J Heal Rev*. 2019;2(4):3797–807.
20. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):179–206.
21. Tello M, Gutiérrez E, Béjar V, Galarza C, Ramos W, Ortega-Loayza A. Criptococosis. *Rev Med Risaralda*. 2013;19(2):147–53.
22. Silva MAP Da, Gagliani LH. Diagnóstico E Prevalência Da Meningi- Te Criptocócica Em Pacientes Por- Tadores Da Síndrome Da Imunodefici- Ência Adquirida – Sida. *Rev UNILUS Ensino e Pesqui*. 2014;11(22):23–44.
23. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol* [Internet]. 2015 May;78(3):49–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087184514001868>
24. Alamar Tecno Científica LTDA. Cryptococcus Teste Rápido - Para detecção de Antígeno Criptocócico / REF CR2003. Brasil; MS 80049120093, 2012. p. 1–2.
25. IMMY. CRAG-LFA - Cryptococcal antigen [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.immy.com/crag>
26. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
27. Chisale M, Salema D, Sinyiza F, Mkwaila J, Kamudumuli P, Lee H. A comparative evaluation of three methods for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis (CM) among HIV-infected patients in Northern Malawi. *Malawi Med J*. 2020 Mar;32(1):3–7.
28. Gitonga LK, Boru WG, Kwena A, Maritim M, Wamicwe J, Ransom J. Point of care testing evaluation of lateral flow immunoassay for diagnosis of cryptococcus meningitis in HIV-positive patients at an urban hospital in Nairobi, Kenya, 2017. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):12–4. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4829-4>
29. Longley N, Jarvis JN, Meintjes G, Boule A, Cross A, Kelly N, et al. Cryptococcal Antigen Screening in Patients Initiating ART in South Africa: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):581–7.
30. Mamuye AT, Bornstein E, Temesgen O, Blumberg HM, Kempker RR. Point-of-care testing for cryptococcal disease among hospitalized human immunodeficiency virus-infected adults in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(4):786–92.
31. Rugemalila J, Maro VP, Kapanda G, Ndaró AJ, Jarvis JN. Cryptococcal antigen prevalence in HIV-infected Tanzanians: A cross-sectional study and evaluation of a point-of-care lateral flow assay. *Trop Med Int Heal*. 2013;18(9):1075–9.
32. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo AL, Martins M dos A, Meira C da S, et al. Performance of cryptococcal antigen lateral flow assay in serum, cerebrospinal fluid, whole blood, and urine in HIV-infected patients with culture-proven cryptococcal meningitis admitted at a Brazilian referral center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2018 Feb 15;60(2):71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652018005000600&lng=en&tlng=en
33. Huang HR, Fan LC, Rajbanshi B, Xu JF. Evaluation of a new cryptococcal antigen lateral flow immunoassay in

serum, cerebrospinal fluid and urine for the diagnosis of cryptococcosis: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):1–10.

34. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with HIV: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2020 Aug 23;0(0):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2020.1840620>
35. Chisale M, Salema D, Sinyiza F, Mkwaila J, Kamudumuli P, Lee H. A comparative evaluation of three methods for the rapid diagnosis of cryptococcal meningitis (CM) among HIV-infected patients in Northern Malawi. *Malawi Med J [Internet]*. 2020 Mar 31;32(1):3–7. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/mmj/article/view/194898>

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo-efetividade

Teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de estados de transição do modelo de rastreamento de PVHIV ≤ 200 cél/mm ³ assintomáticos para meningite criptocócica.	70
Figura 2. Análise de sensibilidade probabilística CRAG-LFA <i>versus</i> CRAG-LA	76
Figura 3. Esquema representativo dos estados de transição no modelo de rastreamento PVHIV sintomáticos para MC.	82
Figura 4. Diagrama de tornado.....	86
Figura 5. Custo-efetividade incremental CRAG-LFA <i>versus</i> CRAG-LA.....	87

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade, pergunta 1.....	65
Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade, pergunta 2.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos dos procedimentos, tratamentos, medicamentos e testes imputados no modelo econômico.....	68
Tabela 2. Acurácia dos testes de rastreamento da presença do <i>Cryptococcus</i>	69
Tabela 3. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.....	71
Tabela 4. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV CD4 ≤ 200 cél/mm ³ assintomáticos.	71
Tabela 5. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV CD4 ≤ 200 cél/mm ³ assintomáticos.	71
Tabela 6. Análise de sensibilidade univariada da sensibilidade do CRAG-LFA.....	73
Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada da sensibilidade do CRAG-LA.....	73
Tabela 8. Análise de sensibilidade univariada da especificidade do CRAG-LFA.....	74
Tabela 9. Análise de sensibilidade univariada da especificidade do CRAG-LA.....	74
Tabela 10. Análise de sensibilidade univariada para o custo do teste CRAG-LA.....	75
Tabela 11. Custos dos procedimentos, tratamentos, medicamentos e testes imputados no modelo econômico.....	80
Tabela 12. Acurácia dos testes de rastreamento da presença do <i>Cryptococcus</i>	81
Tabela 13. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.....	83
Tabela 14. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV sintomáticos.....	84
Tabela 15. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PIHIV sintomáticos.....	84
Tabela 16. Análise de sensibilidade univariada da sensibilidade do CRAG-LFA.....	85
Tabela 17. Análise de sensibilidade univariada da especificidade do CRAG-LFA.....	85

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	64
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	64
3. CRAG-LFA PARA RASTREAMENTO DA INFECÇÃO POR CRYPTOCOCCUS EM PVHIV COM CD4+ \leq 200 cél/mm ³	65
3.1 MÉTODO	66
3.1.1 População alvo.....	66
3.1.2 Perspectiva	66
3.1.3 Comparadores	66
3.1.4 Horizonte temporal	66
3.1.5 Taxa de desconto.....	66
3.1.6 Desfechos de saúde.....	66
3.1.7 Estimativa de recursos e custos	66
3.1.8 Eficácia.....	69
3.1.9 Pressupostos.....	69
3.1.10 Modelo econômico.....	69
3.1.11 Análise de sensibilidade	71
3.2 RESULTADOS.....	72
3.2.1 Análise de sensibilidade	72
4. DIAGNÓSTICO DE MENINGITE MENINGOCÓCICA EM PVHIV SINTOMÁTICOS, INDEPENDENTE DA CONTAGEM DE CÉLULAS CD4+	77
4.1 MÉTODO	78
4.1.1 População alvo.....	78
4.1.2 Perspectiva	78
4.1.3 Comparadores	78
4.1.4 Horizonte temporal	78
4.1.5 Taxa de desconto.....	78
4.1.6 Desfechos de saúde.....	78
4.1.7 Estimativa de recursos e custos	78
4.1.8 Eficácia.....	81
4.1.9 Pressupostos.....	81
4.1.10 Modelo econômico.....	82
4.1.11 Análise de sensibilidade	83
4.2 RESULTADOS.....	83
4.2.1 Análise de sensibilidade	84
5. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE ECONÔMICA	87
6. REFERÊNCIAS	88

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica do teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA), para duas indicações de uso:

- 1) rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³, comparado ao teste de aglutinação do látex (CRAG-LFA) e tinta da China;
- 2) diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, comparado ao teste de aglutinação do látex (CRAG-LFA) e tinta da China, em amostra de líquido.

Demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, a presente análise tem como objetivo avaliar a razão de custo-efetividade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. CRAG-LFA PARA RASTREAMENTO DA INFECÇÃO POR *CRYPTOCOCCUS* EM PVHIV COM CD4+ ≤ 200 cél/mm³

A criptococose é uma importante causa de mortalidade para indivíduos com HIV principalmente para aqueles com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³. Esta análise avalia a relação de custo-efetividade incremental do teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³, comparado ao teste de aglutinação do látex (CRAG-LA) e a tinta da China. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados no **Quadro 1** conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2).

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

Antecedentes e objetivos	Análise de custo-efetividade do teste CRAG-LFA para rastreamento da infecção por <i>Cryptococcus</i> em PVHIV com células CD4+ ≤ 200 cél/mm ³ , comparado aos testes CRAG-LA e tinta da China.
População-alvo	PVHIV com células CD4+ ≤ 200 cél/mm ³ , assintomáticos para infecção por <i>Cryptococcus</i>
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	CRAG-LA e tinta da China
Horizonte temporal	1 ano para a intervenção e 5 anos para a análise do impacto da doença. 5 anos para impacto orçamentário
Taxa de desconto	3%
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (QALY)
Estimativa de custos	Os custos diretos relacionadas as tecnologias, tratamento medicamentoso, consultas e procedimentos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Microsimulação de Monte Carlo
Análise de sensibilidade	Análise de Monte Carlo; análise univariada

Fonte: Elaboração própria.

A pergunta que precisa ser respondida nesta análise é: Qual a razão de custo-efetividade da implantação da triagem (*screening*) do antígeno criptocócico (CrAg), usando o CRAG-LFA, para rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PVHIV, com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³, comparado aos métodos de rastreamento CRAG-LA e Tinta da China e ao não rastreamento?

3.1 MÉTODO

3.1.1 População alvo

O estudo incluiu indivíduos acima de 18 anos de idade, infectados por *Cryptococcus*, convivendo com o vírus da imunodeficiência humana, com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³.

3.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) como órgão financiador de serviços.

3.1.3 Comparadores

Os comparadores empregados para o teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) foram o teste de aglutinação do látex (CRAG-LA), a tinta da China e o não rastreamento, como linha de base.

3.1.4 Horizonte temporal

O horizonte considerado para a análise de custo-efetividade foi de um ano para a intervenção, avaliando o seu impacto no desenvolvimento da doença para um período de cinco anos. Esse horizonte de tempo é baseado na premissa de que muitos pacientes têm uma expectativa de vida quase igual à de pessoas sem o HIV, segundo o MS (3).

3.1.5 Taxa de desconto

Na análise de custo-efetividade aplicou-se a taxa de desconto de 3% ao ano para os custos incorridos no futuro.

3.1.6 Desfechos de saúde

Considerou-se dois desfechos primários: anos de vida como medida principal de efetividade utilizado predominante em estudos de avaliação econômica realizados em outros países (4,5); e anos de vida ajustado por qualidade (QALY).

3.1.7 Estimativa de recursos e custos

As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados. As incertezas foram avaliadas na análise de sensibilidade (1).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PDCT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos, a estratégia de triagem e tratamento preemptivo da criptococose evita mortes, sem uso preliminar ou em indivíduos experimentados em TARV, sem tratamento efetivo, com contagem de CD4+ < 100 céls/mm³. O documento indica aos pacientes sem manifestações clínicas de criptococose, com teste demonstrando antigenemia criptocócica isolada; punção lombar (PL), a fim de descartar meningite criptocócica (MC). Excluída doença criptocócica, tem início o tratamento preemptivo com fluconazol 800 mg/dia, durante 2 semanas e depois fluconazol 400 mg/dia, durante 8 semanas. A TARV pode ser iniciado após as duas primeiras semanas de tratamento antifúngico (6,7).

Todos os indivíduos com testes positivos no plasma ou soro, devem ser investigados para meningite com punção lombar. Os casos positivos, receberão tratamento de acordo com o Consenso e PDCT (6,7). O tratamento da meningite ou meningoencefalite criptocócica é realizado em três fases: (a) indução; (b) consolidação e (c) manutenção.

Na primeira fase, de indução, que tem duração de pelo menos duas semanas, o seguinte esquema é seguido: anfotericina B desoxicolato 0.7 a 1 mg/kg/dia mais flucitosina 100 mg/kg/dia dividida em quatro tomadas diárias⁸. Não havendo flucitosina, o fluconazol pode ser um substituto (800 mg/dia, dividido em duas tomadas diárias).

A fase indução é realizada intra-hospitalar, com o paciente internado, optou-se por considerar o procedimento código 03.03.01.016-9 - Tratamento de micoses, onde estariam previstos, além do uso da medicação proposta, o monitoramento dos seus efeitos tóxicos e adversos associados ao uso da anfotericina B desoxicolato, indicados no PCDT para manejo da infecção pelo HIV em adultos. O valor pago pelo SUS, por 4 dias de tratamento, é de R\$ 465,31 (8).

A segunda fase, de consolidação, dura ao menos 8 semanas e fluconazol 400 a 800 mg/dia é empregado. Empregou-se 600 mg/dia (média) no cálculo, após consulta a Dose Diária Definida (DDD)⁹ do medicamento usado em infecções fúngicas sistêmicas.

A terceira e última fase é de manutenção e dura ao menos um ano e tem duas contagens de linfócitos (LT)-CD4 > 200 céls/mm³, com intervalo de 6 meses. O medicamento de escolha é o fluconazol, na concentração de 200 mg/dia (6).

O protocolo clínico do Ministério da Saúde de 2018, assim como o Consenso de 2008 (6) foram consultados e considerou-se as posologias diárias de manutenção dos tratamentos para estimar o custo anual de cada medicamento. Os preços foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) em 12 de janeiro de 2021 (9). Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 12/07/2019 a 12/01/2021. O valor utilizado é uma média ponderada dos valores pagos pelas quantidades adquiridas.

Os valores dos procedimentos e testes foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (8). Todos os recursos utilizados são valorados em reais. Quando não disponível para consulta, o procedimento foi valorado de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, tabela da Associação Médica Brasileira (AMB) (10). O número de consultas foi adaptado dos estudos de Lofgren e colaboradores (11) e Rajasinghan e colaboradores (12). A **Tabela 1** apresenta os custos dos procedimentos e tratamentos.

⁸ A DDD da anfotericina B (J02AA01), como antifúngico sistêmico é de 35 mg e da flucitosina é 10 g (J02AX01). Há variações de acordo com a infecção a ser tratada (27). Poderiam ser adotados para anfotericina B uma dose média de 0,85mg diários, considerando uma pessoa de 70 kg, o que dá 59,5 mg/dia e para a flucitosina, uma dose média de 7g/dia em indivíduo de 70 kg.

⁹ O fluconazol tem um código ATC J02AC01 e sua DDD é de 0,2 g em infecções sistêmicas, segundo consulta realizada no *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (27).

Tabela 1. Custos dos procedimentos, tratamentos, medicamentos e testes imputados no modelo econômico.

Procedimentos/Medicamentos/Tratamentos Caso base	Custos (R\$)			
	Concentração	Custo unitário ¹⁰	Custo tratamento	Fonte
Medicamentos				
Fluconazol	150 mg	0,3589	-	BPS, 2021 (9)
Fluconazol	100 mg	15,71	-	BPS, 2021 (9)
Posologia diária	Duração em semanas	Custo diário /paciente	Custo tratamento	Fonte
<i>Tratamento preemptivo</i>				
Fluconazol 800 mg	2	32,82	459,98	BPS, 2021 (9)
Fluconazol 400mg	8	16,42	919,96	BPS, 2021 (9)
<i>Tratamento MC</i>				
<i>Fase indução</i>				
Tratamento de micoses (código 03.03.01.016-9)	2	116,33	1.628,59	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase consolidação</i>				
Fluconazol 600 mg/dia	8	1,44	86,14	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase manutenção</i>				
Fluconazol 200 mg	48	31,42	11.468,3	BPS, 2021 (9)
Testes e cultura	Quantidade	Custo unitário	Custo/paciente	Fonte
CRAG-LFA	1	30,00	30,00	Brasil, 2021 (13)
CRAG-LA Pesquisa de Criptococo - látex (4.03.09.05-3)	1	1,80	1,80	AMB,2016 (10)
Pesquisa de Criptococo com tinta da China (4.03.10.10-0)	1	0,693	0,693	AMB,2016 (10)
Cultura para identificação de fungos (02.02.08.13-7)	1	4,19	4,19	SIGTAP, 2021 (8)
Procedimentos	Quantidade	Custo unitário	Custo /paciente	Fonte
Coleta de material para exame laboratorial (código 02.01.02.004-1)	2	0	0	SIGTAP, 2021 (8)
Consulta médica atenção especializada (código 03.01.01.007-2)	2	10,00	20,00	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Indivíduos com teste CRAG-LA, tinta da China (PL)</i>				
Punção lombar (código 02.01.01.063-1)	1	7,04		SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase indução</i>				
Tratamento de micoses (código 03.03.01.016-9)	2	116,33	1.628,59	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase consolidação</i>				
Consulta médica atenção especializada (código 03.01.01.007-2)	2	10,00	20,00	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase manutenção</i>				
Contagem de linfócitos CD4 (código 02.02.03.002-4) (fase manutenção)	2	15,00	30,00	SIGTAP, 2021 (8)
Coleta de material para exame laboratorial (código 02.01.02.004-1)	2	0	0	SIGTAP, 2021 (8)
Consulta médica atenção especializada (03.01.01.007-2 -)	3	10,00	30,00	SIGTAP, 2021 (8)

¹⁰ As apresentações mais baratas foram usadas na composição da posologia diária/tratamento de manutenção. No SIGTAP, há registro de fluconazol 50 mg e seu emprego na terapia de 2 semanas tornaria o tratamento mais eficiente. Não se encontrou valores para esta apresentação nos últimos 18 meses (consulta no dia 11 de janeiro de 2021). Optou-se por usar 4 (quatro) capsulas de 150 mg e 2 (duas) de 100 mg. Já no tratamento de 8 semanas, empregou-se 2 capsulas de 150 mg e 1 de 100 mg.

Fonte: Elaboração própria.

3.1.8 Eficácia

As estimativas da acurácia dos testes de rastreamento estão relacionadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Acurácia dos testes de rastreamento da presença do *Cryptococcus*.

Testes	Sensibilidade (%) /IC (%)	Especificidade (%) /IC (%)	Referência
Soro			
CRAG-LFA	100 (98-100)	99 (97-99,4)	Vidal e Boulware, 2015 (14)
Líquor			
CRAG-LA	97,1 (91,9-99,0)	99,1 (93,8-99,9)	Temfack et al., 2020 (15)
Tinta da China	86,1	97,3	Nalintya et al, 2016 (16); Boulware et al., 2014 (17)
Cultura do líquido	95-100		França, 2015 (18)

Fonte: Elaboração própria. IC = intervalo de confiança

3.1.9 Pressupostos

As suposições dos parâmetros foram baseadas em estudos prospectivos de triagem de antígeno criptocócico (CRAG) na África (12, 19-21). No modelo, indivíduos CRAG positivos (CRAG +) podem ser assintomáticos e elegíveis para tratamento preventivo com fluconazol.

A TARV pode ser iniciado após as 2 primeiras semanas de tratamento antifúngico (6), no entanto, não será incorporado no modelo.

Os efeitos adversos provenientes do uso da anfotericina B não foram modelados, assim como o manejo deles. A hipertensão crânica (HIC) não foi incluída no modelo como uma complicação da MC. A utilização de anfotericina B desoxicolato (1mg/kg/semana) e outros medicamentos como substituto do fluconazol não foi considerada.

Empregou-se estudos internacionais, na ausência de trabalhos que avaliassem a qualidade de vida da população brasileira para os desfechos descritos.

3.1.10 Modelo econômico

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para avaliar o rastreio de PVHIV infectados com *Cryptococcus*, assintomáticos, com $CD4+ \leq 200$ cél/mm³, empregando-se na estratégia de triagem os seguintes métodos: (a) CRAG-LA (PL); (b) pesquisa de *Cryptococcus* com tinta da China (PL) ou (c) CRAG-LFA em soro, usando como linha de base não fazer nada. Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o *software* TreeAge Pro® 2018 (TreeAge Software, Inc. Williamstown, Massachusetts, USA).

A **Figura 1** apresenta um esquema de representação dos estados de transição para a triagem e tratamento da MC, com dois estados residuais onde o paciente tem sintomas predominantemente negativos de MC ou morre. O modelo foi calibrado com as informações do estudo Vidal (2016) (14).

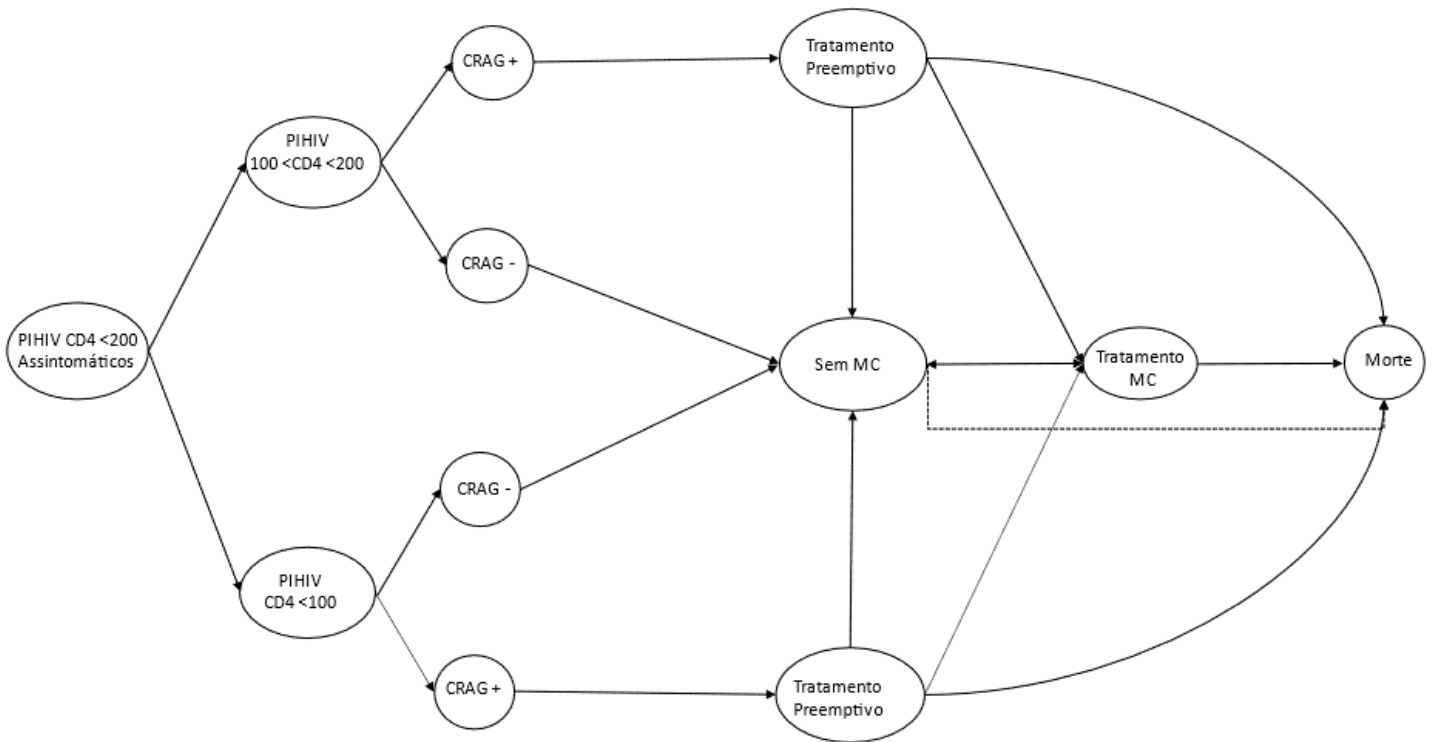


Figura 1. Esquema de estados de transição do modelo de rastreamento de PVHIV ≤ 200 cél/mm³ assintomáticos para meningite criptocócica.

Legenda: MC – Meningite Criptocócica, antígeno criptocócico (CRAG)

Fonte: Elaboração própria.

Como a progressão da MC e a mortalidade dependem dos níveis de CD4, a população alvo foi dividida em dois subgrupos de PIHIV: com $CD4 \leq 100$ e $CD4 \leq 200$ cél/mm³. Para cada subgrupo, após a triagem, aqueles com CRAG+ fazem tratamento preemptivo. Depois dessa etapa, esses indivíduos podem ou não evoluir para MC. Aqueles que desenvolvem MC realizam tratamento constituído das fases de indução, consolidação e manutenção. Após o fim do tratamento, os que não morreram, evoluem para o estado sem MC.

Todos os indivíduos CRAG -, considerados sem MC, podem desenvolver meningite de acordo com a sua condição de verdadeiro ou falso negativo. Os que fizeram tratamento preemptivo também podem progredir para uma situação de MC a qualquer momento, assim como todos que terminaram a terapia intra-hospitalar podem ter uma recaída e de novo ter MC. A tabela a seguir contém os parâmetros utilizados no modelo.

Tabela 3. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.

Parâmetros	Probabilidade (%)	IC (95%)	Distribuição	Fonte
Porcentagem de criptocose CD4≤100	40	30 – 70		Rajasingham et al., 2019 (12)
Porcentagem criptocose CD4≤200 cél/mm ³	60	30 – 70		Rajasingham et al., 2019 (12)
Desenvolver MC após tratamento preemptivo	14			Meya 2010 (20)
Morrer após tratamento preemptivo	29,1			Meya 2010 (20), França, 2015 (18)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	8	0 – 20	Beta	Meya 2010 (20)
CrAg (+) que desenvolvem MC	33	25-41	Beta	Rajasingham et al., 2019 (12)
Morte em CrAg (+) que desenvolvem MC	40	34-46	Beta	Rajasingham et al., 2019 (12)
Progressão MC em CrAg (+) sem tratamento preemptivo	70	56-82	Beta	Rajasingham et al., 2019 (12)
Sobreviver pós tratamento hospitalar	45	38 – 52	Beta	Ramachandran, 2017 (19)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	32			Ramachandran, 2017 (19)
PIHIV CD4 ≤ 200 células/mm ³ CrAg (+) assintomáticos com MC	2,3			Meya 2010 (20)
PIHIV CD4 ≤ 100 CrAg (+) assintomáticos com MC	8,04	5,8-12,6	Beta	Morawski et al., 2106 (23) Meya 2010(20),
Mortalidade MC (razão de fatalidade)	26-63			Vidal e Boulware, 2015 (14)
Utilidade				
Estável com HIV	0,95	0,8-0,98	Beta	Miot et al., 2021 (24)
Doente com CM (fase de indução)	0,5	0,43- 0,58	Beta	Miot et al., 2021 (24)
Estável com MC (fase de manutenção)	0,8	0,68- 0,92	Beta	Miot et al., 2021 (24)

Fonte: Elaboração própria

3.1.11 Análise de sensibilidade

As incertezas do modelo foram analisadas através de análise de sensibilidade determinística e probabilística. A taxa de desconto foi variada de 0 a 5%, e os custos dos medicamentos de acordo com valores encontrados em bases de compras públicas.

Na análise de sensibilidade determinística as correlações entre as variáveis foram consideradas para se verificar o impacto das alterações desses parâmetros. As utilidades dos pacientes foram correlacionadas de maneira diretamente proporcional, assim como os custos médios médicos. Os custos médicos estão relacionados aos serviços prestados pelo SUS e variam de maneira similar entre os pacientes, independente da alternativa terapêutica. Na análise de sensibilidade probabilística construiu-se um gráfico de dispersão indicando a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva.

3.2 RESULTADOS

Para a efetividade medida em anos de vida, o resultado da microssimulação realizada para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), encontra-se na **Tabela 4**. Os dois testes, CRAG-LA e CRAG-LFA, tiveram custo e efetividade praticamente iguais, sendo ambos custo-efetivos, dominando a alternativa tinta da China e a da não realização do rastreamento.

Tabela 4. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV CD4 ≤ 200 cél/mm³ assintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (anos de vida)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/anos de vida)	Comentário
CRAG-LA	633,236	0,000	4,718	0,000	0,000	
CRAG-LFA	634,492	1,255	4,721	0,003	366,803	
Tinta da China	684,234	49,742	4,705	-0,016	-3033,006	(Dominado)
Sem rastreamento	861,364	226,873	4,603	-0,118	-1922,856	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental.

Fonte: Elaboração própria

A **Tabela 5** apresenta os resultados da análise com a efetividade medida em anos de vida ajustado por qualidade (QALY). Assim como no cálculo anterior, os dois testes, CRAG-LFA e CRAG-LA, foram custo-efetivos, dominando as outras estratégias. A semelhança entre os esses dois testes permanece como no caso anterior.

Tabela 5. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV CD4 ≤ 200 cél/mm³ assintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (QALY)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/QALY)	Comentário
CRAG-LA	633,236	0,000	4,449	0,000	0,000	
CRAG-LFA	634,492	1,255	4,453	0,004	334,583	
Tinta da China	684,234	49,742	4,435	-0,018	-2766,586	(Dominado)
Sem rastreamento	861,364	226,873	4,323	-0,129	-1753,952	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em anos de vida ajustados por qualidade. Fonte: Elaboração própria

3.2.1 Análise de sensibilidade

Como os testes CRAG-LA e CRAG-LFA demonstraram ser custos-efetivos, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada determinística para a medida de acurácia de cada um, variando-se a sensibilidade e especificidade (**Tabelas 6,7,8 e 9**). O resultado mostra que para sensibilidade, ambos os testes deixam de ser custo-efetivos para valores abaixo de 0,975. Para a especificidade, essa resposta acontece para o CRAG-LFA acima de 0,9 e para o CRAG-LA em torno de 0,99.

Tabela 6. Análise de sensibilidade univariada da sensibilidade do CRAG-LFA.

Sensibilidade	Estratégia	Custo (R\$)	Eff.	Δ custo	Δ Eff.	RCEI	Comentário
0,9	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,9	CRAG-LFA	662,32	4,71	29,09	-0,01	-3472,35	(Dominado)
0,9	Tinta da China	684,23	4,70	51,00	-0,01	-3929,32	(Dominado)
0,9	Sem Rast.	861,36	4,60	228,13	-0,11	-1991,24	(Dominado)
0,925	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,925	CRAG-LFA	655,37	4,71	22,13	-0,01	-4077,43	(Dominado)
0,925	Tinta da China	684,23	4,70	51,00	-0,01	-3929,32	(Dominado)
0,925	Sem Rast.	861,36	4,60	228,13	-0,11	-1991,24	(Dominado)
0,95	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,95	CRAG-LFA	648,41	4,72	15,17	0,00	-6123,19	(Dominado)
0,95	Tinta da China	684,23	4,70	51,00	-0,01	-3929,32	(Dominado)
0,95	Sem Rast.	861,36	4,60	228,13	-0,11	-1991,24	(Dominado)
0,975	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,975	CRAG-LFA	641,45	4,72	8,21	0,00	17403,03	
0,975	Tinta da China	684,23	4,70	42,78	-0,01	-3180,82	(Dominado)
0,975	Sem Rast.	861,36	4,60	219,91	-0,12	-1911,67	(Dominado)
1	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
1	CRAG-LFA	634,49	4,72	1,26	0,00	366,80	
1	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
1	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; Eff. – efetividade em anos de vida; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Custos em reais e efetividade em anos de vida

Fonte: Elaboração própria

Tabela 7. Análise de sensibilidade univariada da sensibilidade do CRAG-LA.

Sensibilidade	Estratégia	Custo (R\$)	Eff.	Δ custo	Δ Eff.	RCEI	Comentário
0,9	CRAG-LFA	634,49	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,9	CRAG-LA	652,97	4,71	18,48	-0,01	-1566,39	(Dominado)
0,9	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
0,9	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
0,925	CRAG-LFA	634,49	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,925	CRAG-LA	646,02	4,71	11,53	-0,01	-1303,19	(Dominado)
0,925	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
0,925	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
0,95	CRAG-LFA	634,49	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,95	CRAG-LA	639,07	4,72	4,58	-0,01	-776,78	(Dominado)
0,95	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
0,95	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
0,975	CRAG-LA	632,12	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,975	CRAG-LFA	634,49	4,72	2,37	0,00	802,45	
0,975	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)

0,975	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
1	CRAG-LA	625,18	4,72	0,00	0,00	0,00	
1	CRAG-LFA	634,49	4,72	9,32	0,00	0,00	(Dominado)
1	Tinta da China	684,23	4,70	59,06	-0,02	-3601,07	(Dominado)
1	Sem Rast.	861,36	4,60	236,19	-0,12	-2001,82	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; Eff. – efetividade em anos de vida; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Custos em reais e efetividade em anos de vida

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 87. Análise de sensibilidade univariada da especificidade do CRAG-LFA.

Especificidade	Estratégia	Custo (R\$)	Eff.	Δ custo	Δ Eff.	RCEI	Comentário.
0,85	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,85	Tinta da China	684,23	4,70	51,00	-0,01	-3929,32	(Dominado)
0,85	CRAG-LFA	814,01	4,72	180,77	0,00	52832,67	
0,85	Sem Rast.	861,36	4,60	47,35	-0,12	-401,35	(Dominado)
0,8875	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,8875	Tinta da China	684,23	4,70	51,00	-0,01	-3929,32	(Dominado)
0,8875	CRAG-LFA	766,27	4,72	133,03	0,00	38878,98	
0,8875	Sem Rast.	861,36	4,60	95,10	-0,12	-806,00	(Dominado)
0,925	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,925	Tinta da China	684,23	4,70	51,00	-0,01	-3929,32	(Dominado)
0,925	CRAG-LFA	718,52	4,72	85,29	0,00	24925,29	
0,925	Sem Rast.	861,36	4,60	142,84	-0,12	-1210,66	(Dominado)
0,9625	CRAG-LA	633,24	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,9625	CRAG-LFA	670,78	4,72	37,54	0,00	10971,61	
0,9625	Tinta da China	684,23	4,70	13,46	-0,02	-820,49	(Dominado)
0,9625	Sem Rast.	861,36	4,60	190,59	-0,12	-1615,32	(Dominado)
1	CRAG-LFA	623,03	4,72	0,00	0,00	0,00	
1	CRAG-LA	633,24	4,72	10,20	0,00	-2982,08	(Dominado)
1	Tinta da China	684,23	4,70	61,20	-0,02	-3731,69	(Dominado)
1	Sem Rast.	861,36	4,60	238,33	-0,12	-2019,97	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; Sem Rast. – sem rastreamento; Eff – efetividade em anos de vida; Obs.: Custos em reais e efetividade em anos de vida

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 98. Análise de sensibilidade univariada da especificidade do CRAG-LA.

Especificidade	Estratégia	Custo (R\$)	Eff.	Δ custo	Δ Eff.	RCEI	Comentário
0,9	CRAG-LFA	634,49	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,9	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
0,9	CRAG-LA	748,17	4,72	113,68	0,00	-33223,00	(Dominado)
0,9	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
0,925	CRAG-LFA	634,49	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,925	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)

0,925	CRAG-LA	716,24	4,72	81,75	0,00	-23892,50	(Dominado)
0,925	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
0,95	CRAG-LFA	634,49	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,95	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
0,95	CRAG-LA	684,32	4,72	49,83	0,00	-14562,00	(Dominado)
0,95	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
0,975	CRAG-LFA	634,49	4,72	0,00	0,00	0,00	
0,975	CRAG-LA	652,39	4,72	17,90	0,00	-5231,50	(Dominado)
0,975	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
0,975	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)
1	CRAG-LA	620,47	4,72	0,00	0,00	0,00	
1	CRAG-LFA	634,49	4,72	14,03	0,00	4099,00	
1	Tinta da China	684,23	4,70	49,74	-0,02	-3033,01	(Dominado)
1	Sem Rast.	861,36	4,60	226,87	-0,12	-1922,86	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; Sem Rast. – sem rastreamento; Eff – efetividade em anos de vida; Obs.: Custos em reais e efetividade em anos de vida

Fonte: Elaboração própria.

Os testes CRAG-LA e tinta da China não têm preço especificado no SIGTAP. Utilizou-se para uma estimativa os valores encontrados no setor privado, de acordo a tabela da AMB. Como a tinta da China foi dominada pelos dois testes, procedeu-se uma análise de sensibilidade apenas para o primeiro, comparando-o a preço estimado para o CRAG-LFA. Nesse caso, a estratégia de rastreamento a partir do teste CRAG-LA foi dominada, ficando apenas a alternativa via CRAG-LFA custo-efetivo.

Tabela 10. Análise de sensibilidade univariada para o custo do teste CRAG-LA.

Estratégia	Custo (R\$)	Eff.	Δ custo	Δ Eff.	RCEI	Comentário
Custo Rastreamento CRAG-LA R\$ 29,0						
CRAG-LA	633,236	4,718	0,000	0,000	0,000	
CRAG-LFA	634,492	4,721	1,255	0,003	366,803	
Tinta da China	684,234	4,705	49,742	-0,016	-3033,006	(Dominado)
Sem rast.	861,364	4,603	226,873	-0,118	-1922,856	(Dominado)
Custo Rastreamento CRAG-LA R\$ 30,0						
CRAG-LFA	634,492	4,721	0,000	0,000	0,000	
CRAG-LA	635,136	4,718	0,645	-0,003	-188,486	(Dominado)
Tinta da China	684,234	4,705	49,742	-0,016	-3033,006	(Dominado)
Sem rast.	861,364	4,603	226,873	-0,118	-1922,856	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; Sem Rast. – sem rastreamento; Eff – efetividade; Obs.: Custos em reais e efetividade em anos de vida.

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística entre o CRAG-LFA e o CRAG-LA, embora mostre uma alta concordância entre os dois testes, indica uma superioridade do CRAG-LFA (**Figura 2**). Em aproximadamente 38% dos casos, esse teste domina o CRAG-LA.

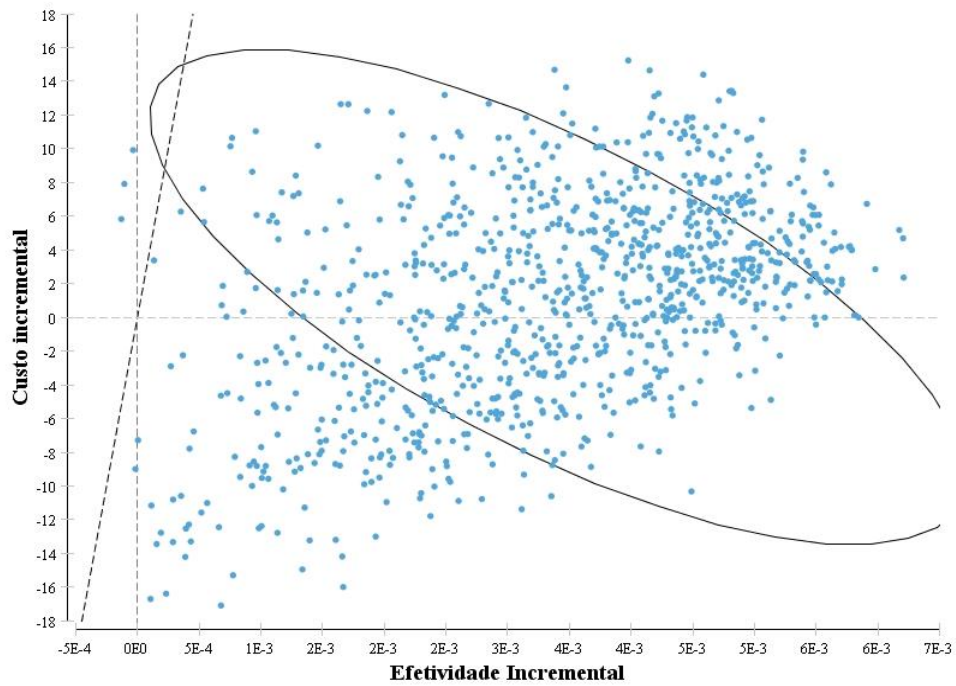


Figura 27. Análise de sensibilidade probabilística CRAG-LFA *versus* CRAG-LA.
Fonte: Elaboração própria.

4. DIAGNÓSTICO DE MENINGITE MENINGOCÓCICA EM PVHIV SINTOMÁTICOS, INDEPENDENTE DA CONTAGEM DE CÉLULAS CD4+

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental da avaliação de custo-efetividade do teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, comparado ao teste de aglutinação do látex (CRAG-LA) e tinta da China, em amostra de líquido. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (2) (**Quadro 2**).

Quadro 2. Características do modelo de análise de custo-efetividade, pergunta 2.

Antecedentes e objetivos	Realizar uma avaliação econômica do teste CRAG-LFA para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, comparado ao teste CRAG-LA e tinta da China, em amostra de líquido.
População-alvo	PVHIV com sintomas de meningite criptocócica causada por infecção por <i>Cryptococcus</i>
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	CRAG-LA e tinta da China
Horizonte temporal	1 ano para a intervenção e 5 anos para a análise do impacto da doença. 5 anos para impacto orçamentário
Taxa de desconto	3%
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos (QALY)
Estimativa de custos	Os custos diretos relacionadas as tecnologias, tratamento medicamentoso, consultas e procedimentos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Microssimulação de Monte Carlo
Análise de sensibilidade	Análise de Monte Carlo

Fonte: Elaboração própria

A pergunta que precisa ser respondida nesta análise é: Qual a razão de custo-efetividade da implantação do teste diagnóstico CRAG-LFA para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, em amostra de líquido, comparado aos métodos de rastreamento CRAG-LA e tinta da China e ao não rastreamento?

4.1 MÉTODO

4.1.1 População alvo

O estudo incluiu indivíduos acima de 18 anos, de ambos os sexos, vivendo com o vírus da imunodeficiência humana, com sintomas de meningite criptocócica causada por infecção por *Cryptococcus*.

4.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS) como órgão financiador de serviços.

4.1.3 Comparadores

Os comparados empregados nesta análise são teste de aglutinação do látex (CRAG-LA), tinta da China e o não rastreamento, como linha de base.

4.1.4 Horizonte temporal

O horizonte considerado para a análise de custo-efetividade foi de um ano para a intervenção, avaliando o seu impacto no desenvolvimento da doença para um período de cinco anos.

4.1.5 Taxa de desconto

Na análise de custo-efetividade aplicou-se a taxa de desconto de 3% ao ano para os resultados em saúde e os custos incorridos no futuro (1).

4.1.6 Desfechos de saúde

Considerou-se dois desfechos primários: anos de vida como medida principal de efetividade utilizado predominante em estudos de avaliação econômica realizados em outros países; e anos de vida ajustado por qualidade (QALY) (5,6).

As estimativas relativas aos desfechos clínicos foram obtidas por meio de levantamento de dados secundários na literatura científica. Realizou-se breve revisão da literatura considerando a população de interesse e empregando estratégias de busca adaptadas às bases informatizadas de dados bibliográficos MEDLINE (via PubMed) e LILACS. As buscas foram complementadas por consultas a bancos de dissertações e teses, anais de eventos científicos e especialistas.

4.1.7 Estimativa de recursos e custos

As estimativas referentes aos custos diretos médicos compreenderam a identificação, a mensuração e a valoração dos recursos utilizados. As incertezas foram avaliadas na análise de sensibilidade.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PDCT) para manejo da infecção pelo HIV em adultos, tanto diagnóstico quanto tratamento adequados da criptococose estão relacionados a diminuição dos óbitos. Sempre que houver suspeita clínica de MC, punção lombar (PL) diagnóstica deve ser executada, seguida de realização de CRAG-LA ou,

se disponível, CRAG-LFA. A tinta da China também confirma a doença, mas apresenta sensibilidade ao redor de 80%. A cultura líquida confirma o diagnóstico, mas o resultado tarda em torno de 7 dias (7).

Todos os indivíduos com teste CRAG-LA ou de CRAG-LFA positivos devem ser investigados para meningite com PL. Os casos positivos, receberão tratamento de acordo com Consenso e PDCT (7). O tratamento da meningite ou meningoencefalite criptocócica é realizado em três fases: (a) indução; (b) consolidação e (c) manutenção.

Na primeira fase, de indução, que tem duração de pelo menos duas semanas, o seguinte esquema é seguido: anfotericina B desoxicolato 0.7 a 1 mg/kg/dia mais flucitosina 100 mg/kg/dia dividida em quatro tomadas diárias¹¹. Não havendo flucitosina, o fluconazol pode ser um substituto (800 mg/dia, dividido em duas tomadas diárias). Em pacientes comatosos ou com deterioração clínica, HIC persistentemente elevada, cultura líquida positiva após as duas semanas de terapia e/ou achados neurorradiológicos atribuídos à criptococose, deve-se ponderar o prolongamento do tempo desta fase indutora (7).

Como esta fase é realizada intra-hospitalar, com o paciente internado, nesta avaliação econômica optou-se por considerar o procedimento código 03.03.01.016-9 - Tratamento de micoses, onde estariam previstos, além do uso da medicação proposta, o monitoramento dos seus efeitos tóxicos e adversos associados ao uso da anfotericina B desoxicolato, indicados no PCDT para manejo da infecção pelo HIV em adultos. O valor pago pelo SUS, por 4 dias de tratamento, é de R\$ 465,32 (9).

A segunda fase, de consolidação, dura ao menos 8 semanas e fluconazol 400 a 800 mg/dia é empregado. Usou-se 600 mg/dia (média), mesmo após consulta a Dose Diária Definida (DDD)¹² do medicamento empregado em infecções fúngicas sistêmicas.

A terceira e última fase é de manutenção e dura ao menos um ano e tem duas contagens de LT-CD4 > 200 céls/mm³, com intervalo de 6 meses). O medicamento de escolha é o fluconazol, na concentração de 200 mg/dia. A utilização de anfotericina desoxicolato (1mg/kg/semana) pode ser considerado nesta fase, mas seu uso está associado a maior recidiva (6).

O início imediato da TARV não é recomendado em PVHIV com meningite/meningoencefalite criptocócica pelo risco de síndrome de reconstituição imune (SIRI). A TARV deve ser iniciada entre 4-6 semanas após o início do tratamento antifúngico (6).

Os valores dos procedimentos e testes foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (8). Todos os recursos utilizados foram valorados em reais. Quando não disponível para consulta, o procedimento foi valorado de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos

¹¹ A DDD da anfotericina B (J02AA01), como antifúngico sistêmico é de 35 mg e da flucitosina é 10 g (J02AX01). Há variações de acordo com a infecção a ser tratada (27). Poderiam ser adotados para anfotericina B uma dose média de 0,85mg diários, considerando uma pessoa de 70 kg, o que dá 59,5 mg/dia e para a flucitosina, uma dose média de 7g/dia em indivíduo de 70 kg.

¹² O fluconazol tem um código ATC J02AC01 e sua DDD é de 0,2 g em infecções sistêmicas, segundo consulta realizada no *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (27)

Médicos, tabela da Associação Médica Brasileira (AMB) (10). O número de consultas foi adaptado dos estudos de Lofgren e colaboradores (11) e Rajasinghan e colaboradores (12). A **Tabela 11** apresenta os custos dos procedimentos e tratamentos.

Tabela 11. Custos dos procedimentos, tratamentos, medicamentos e testes imputados no modelo econômico.

Procedimentos/Medicamentos/Tratamentos Caso base	Custos (R\$)			
Medicamentos	Concentração	Custo unitário¹³	Custo tratamento	Fonte
Fluconazol	150 mg	0,3589	-	BPS, 2021 (9)
Fluconazol	100 mg	15,71	-	BPS, 2021 (9)
Posologia diária	Duração em semanas	Custo diário /paciente	Custo tratamento	Fonte
<i>Tratamento preemptivo</i>				
Fluconazol 800 mg	2	32,82	459,98	BPS, 2021 (9)
Fluconazol 400mg	8	16,42	919,96	BPS, 2021 (9)
<i>Tratamento MC</i>				
<i>Fase indução</i>				
Tratamento de micoses (código 03.03.01.016-9)	2	116,33	1.628,59	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase consolidação</i>				
Fluconazol 600 mg/dia	8	1,44	86,14	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase manutenção</i>				
Fluconazol 200 mg	48	31,42	11.468,3	BPS, 2021 (9)
Testes e cultura	Quantidade	Custo unitário	Custo/paciente	Fonte
CRAE-LFA	1	30,00	30,00	Brasil, 2021 (13)
CRAE-LA	1	1,80	1,80	AMB,2016 (10)
Pesquisa de Criptococo - látex (4.03.09.05-3)	1	0,693	0,693	AMB,2016 (10)
Pesquisa de Criptococo com tinta da China (4.03.10.10-0)	1	0,693	0,693	AMB,2016 (10)
Cultura para identificação de fungos (02.02.08.13-7)	1	4,19	4,19	SIGTAP, 2021 (8)
Procedimentos	Quantidade	Custo unitário	Custo /paciente	Fonte
Coleta de material para exame laboratorial (código 02.01.02.004-1)	2	0	0	SIGTAP, 2021 (8)
Consulta médica atenção especializada (código 03.01.01.007-2)	2	10,00	20,00	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Indivíduos com teste CRAE-LA, tinta da China (PL)</i>				
Punção lombar (código 02.01.01.063-1)	1	7,04		SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase indução</i>				
Tratamento de micoses (código 03.03.01.016-9)	2	116,33	1.628,59	SIGTAP, 2021 (8)
<i>Fase consolidação</i>				

¹³ As apresentações mais baratas foram usadas na composição da posologia diária/tratamento de manutenção. No SIGTAP, há registro de fluconazol 50 mg e seu emprego na terapia de 2 semanas tornaria o tratamento mais eficiente. Não se encontrou valores para esta apresentação nos últimos 18 meses (consulta no dia 11 de janeiro de 2021). Optou-se por usar 4 (quatro) capsulas de 150 mg e 2 (duas) de 100 mg. Já no tratamento de 8 semanas, empregou-se 2 capsulas de 150 mg e 1 de 100 mg.

Procedimentos/Medicamentos/Tratamentos Caso base	Custos (R\$)			
	Consulta médica atenção especializada (código 03.01.01.007-2)	2	10,00	20,00
<i>Fase manutenção</i>				
Contagem de linfócitos CD4 (código 02.02.03.002-4) (fase manutenção)	2	15,00	30,00	SIGTAP, 2021 (8)
Coleta de material para exame laboratorial (código 02.01.02.004-1)	2	0	0	SIGTAP, 2021 (8)
Consulta médica atenção especializada (03.01.01.007-2)	3	10,00	30,00	SIGTAP, 2021 (8)

Fonte: Elaboração própria.

4.1.8 Eficácia

As estimativas da acurácia dos testes de rastreamento estão relacionadas na **Tabela 12**.

Tabela 12. Acurácia dos testes de rastreamento da presença do *Cryptococcus*.

Testes	Sensibilidade (%) /IC (%)	Especificidade (%) /IC (%)	Referência
Soro			
CRAG-LFA	99,5 (97,2-99,9)	99,5 (94,2-100)	Boulware, 2014 (17); Vidal e Boulware (14), Temfack et al., 2020 (15)
Líquor			
CRAG-LA	97,1 (91,9-99,0)	99,1 (93,8-99,9)	Temfack et al., 2020 (15)
Tinta da China	86,1	97,3	Nalintya et al, 2016 (16); Boulware et al., 2014 (17)
Cultura do líquido	95-100		França, 2015 (18)

Fonte: Elaboração própria. IC = intervalo de confiança

4.1.9 Pressupostos

Não foram encontradas revisões sistemáticas de avaliações econômicas de uso teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+. Mas empregou-se sete estudos que construíram modelos de simulação com diferentes desenhos (cadeia de Markov e árvore de decisão) e distintos comparadores para o rastreamento (4,5,12,19,20,29,30,31). Quatro estudos (4,5,12,19) foram utilizados como base para a construção desta análise, pois continham dados que, ao serem agregados, conseguem atender as consequências em saúde de todos os testes e medicamentos analisados.

Os efeitos adversos provenientes do uso da anfotericina B não foram modelados, assim como o manejo deles. A HIC não foi incluída no modelo como uma complicação da MC. A utilização de anfotericina B desoxicolato (1mg/kg/semana) e outros medicamentos substitutos do fluconazol não foram considerados.

Empregou-se estudos internacionais, na ausência de trabalhos que avaliassem a qualidade de vida da população brasileira para os desfechos descritos.

4.1.10 Modelo econômico

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido para avaliar o rastreamento de PVHIV infectados com *Cryptococcus*, sintomáticos para MC, empregando-se na estratégia de triagem os seguintes métodos: (a) CRAG-LA (PL); (b) pesquisa de *Cryptococcus* com tinta da China (PL) ou (c) CRAG-LFA, usando como linha de base não fazer nada.

Todos os indivíduos com teste CRAG-LA ou de CRAG-LFA positivos foram investigados para meningite com PL. Os casos positivos, receberam o tratamento de acordo com Consenso e PDCT (7), realizado em três fases: (a) indução; (b) consolidação e (c) manutenção. Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o *software* TreeAge Pro® 2018 (TreeAge Software, Inc. Williamstown, Massachusetts, USA).

A **Figura 3** apresenta um esquema de representação dos estados de transição para a triagem e tratamento da meningite criptocócica, com 2 estados residuais, onde o paciente tem sintomas predominantemente negativos de MC ou morre. O modelo foi calibrado com as informações de mortalidade (14,32).

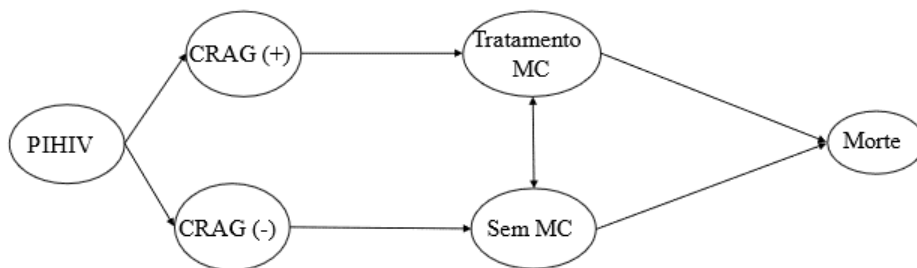


Figura 3. Esquema representativo dos estados de transição no modelo de rastreamento PVHIV sintomáticos para MC. Fonte: Elaboração própria.

Todos os PVHIV sintomáticos para meningite fazem o rastreamento. Se o teste detectar antígenos para *Cryptococcus* (CRAG+), os pacientes fazem punção lombar com confirmação da doença por cultura. Comprovado o MC, todos fazem constituído das fases de indução, consolidação e manutenção. Após o fim do tratamento, os que não morreram por MC, evoluem para o estado sem MC.

Todos os indivíduos CRAG-, considerados sem MC, podem desenvolver meningite de acordo com a sua condição de verdadeiro ou falso negativo. Os PVHIV falsos negativos podem progredir para uma situação de MC a qualquer momento, assim como todos que terminaram a terapia intra-hospitalar podem ter uma recaída e de novo ter MC. A tabela abaixo contém os parâmetros utilizados no modelo.

Tabela 13. Probabilidade e utilidade entre os estados de transição transição.

Parâmetros	Probabilidade	IC (95%)	Distribuição	Fonte
CrAg (+) em PVHIV sintomáticos	30%	2,3 – 50%		Rajasingham et al., 2019 (12)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	8%	0 – 20%	Beta	Meya 2010 (20)
Morte em CrAg (+) que desenvolvem MC sem tratamento	40%	34-46%	Beta	Rajasingham et al., 2019 (12)
Progressão MC em CrAg (+) sem tratamento	70%	56-82%	Beta	Rajasingham et al., 2019 (12)
Sobreviver pós tratamento hospitalar	45%	38 – 52%	Beta	Ramachandran, 2017 (19)
Desenvolver MC pós tratamento hospitalar	0,8%	0,2 – 2,0%		Ramachandran, 2017 (19)
Mortalidade MC (razão de fatalidade)	26-63%			Vidal e Boulware, 2015 (14)
	Utilidade			
Estável com HIV	0,95	0,8-0,98	Beta	Miot et al., 2021 (24)
Doente com CM (fase de indução)	0,5	0.43-0.58	Beta	Miot et al., 2021 (24)
Estável com MC (fase de manutenção)	0,8	0,68-0,92	Beta	Miot et al., 2021 (24)

Fonte: Elaboração própria

4.1.11 Análise de sensibilidade

As incertezas do modelo foram verificadas através de análise de sensibilidade determinística e probabilística. A taxa de desconto foi variada de 0 a 5%, e os custos dos medicamentos de acordo com valores encontrados em bases de compras públicas.

Na análise de sensibilidade determinística as correlações entre as variáveis foram consideradas para se verificar o impacto das alterações desses parâmetros. As utilidades dos pacientes foram correlacionadas de maneira diretamente proporcional, assim como os custos médios médicos. Estes, por sua vez, estão relacionados aos serviços prestados pelo SUS e variam de maneira similar entre os pacientes, independente da alternativa terapêutica. Na análise de sensibilidade probabilística, construiu-se um gráfico de dispersão indicando a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva diante de diferentes limiares de disposição a pagar.

4.2 RESULTADOS

Para a efetividade medida em anos de vida, o resultado da microssimulação realizada para estimar a RCEI, encontra-se na **Tabela 14**. O teste CRGA-LFA teve melhor custo e efetividade, dominando as alternativas CRAG-LA e Tinta da China.

Tabela 14. Razão de custo incremental em anos de vida das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV sintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (anos de vida)	Δ Efetividade	RCEI(R\$/anos de vida)	Comentário
Sem rastreamento	1.978,67		4,24			
CRAG-LFA	4.263,44	2.284,77	4,40	0,17	13.533,96	
CRAG-LA	4.354,37	90,93	4,44	0,04	2.485,53	(Dominado)
Tinta da China	4.384,45	30,08	4,45	0,01	3.745,17	(Dominado)

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em anos de vida ajustados por qualidade.

Fonte: Elaboração própria

A **Tabela 15** apresenta o resultado da análise medida em anos de vida ajustado por qualidade. O teste CRAG-LFA continua sendo o único custo-efetivo. A alteração ocorre na forma da dominância dos testes CRAG-LA e tinta da China. Ela passa de um estado absoluto para estendida, ou em outras palavras, forte para fraco. De qualquer forma, isto não modifica a conclusão do estudo.

Tabela 15. Razão de custo incremental em anos de vida ajustados por qualidade das estratégias de rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em PIHIV sintomáticos.

Estratégia	Custo (R\$)	Δ Custo	Efetividade (QALY)	Δ Efetividade	RCEI (R\$/QALY)	Comentário
Sem rastreamento	1.978,67		4,00			
Tinta da China	4.263,44	2.284,77	4,14	0,14	16.601,97	(Dominância estendida)
CRAG-LA	4.354,37	90,93	4,17	0,03	2.855,21	(Dominância estendida)
CRAG-LFA	4.384,45	30,08	4,18	0,01	4.299,70	
Estratégias não dominadas						
Sem rastreamento	1.978,67		4,00			
CRAG-LFA	4.384,45	2.405,78	4,18	0,18	13.633,33	

Legenda: Δ - diferença incremental; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Efetividade em anos de vida ajustados por qualidade Fonte: Elaboração própria.

4.2.1 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada da acurácia do teste CRAG-LFA mostra uma dependência ligeiramente maior da especificidade do que da sensibilidade. Para valores abaixo de 0,99 da primeira, o teste não é custo efetivo; enquanto para a segunda permanece custo-efetivo, conforme pode ser visto nas tabelas abaixo. Isso se deve ao fato de quanto menor a efetividade, maior o número de falsos positivo e mais pacientes se tratam sem necessidade de MC.

Tabela 16. Análise de sensibilidade univariada da sensibilidade do CRAG-LFA.

Sensibilidade	Estratégia	Custo	Eff.	Δ custo	Δ Eff.	RCEI	Comentário
0,97	Sem rastreamento	1978,67	4,24	0,00	0,00	0,00	
0,97	Tinta da China	4263,44	4,40	2284,77	0,17	13533,96	
0,97	CRAG-LFA	4326,17	4,44	62,73	0,04	1601,74	
0,97	CRAG-LA	4354,37	4,44	28,20	0,00	-10920,17	(Dominado)
0,9775	Sem rastreamento	1978,67	4,24	0,00	0,00	0,00	
0,9775	Tinta da China	4263,44	4,40	2284,77	0,17	13533,96	
0,9775	CRAG-LFA	4343,66	4,44	80,22	0,04	1966,07	
0,9775	CRAG-LA	4354,37	4,44	10,71	0,00	-2540,10	(Dominado)
0,985	Sem rastreamento	1978,67	4,24	0,00	0,00	0,00	
0,985	Tinta da China	4263,44	4,40	2284,77	0,17	13533,96	
0,985	CRAG-LA	4354,37	4,44	90,93	0,04	2485,53	
0,985	CRAG-LFA	4361,14	4,45	6,77	0,01	1157,10	
0,9925	Sem rastreamento	1978,67	4,24	0,00	0,00	0,00	
0,9925	Tinta da China	4263,44	4,40	2284,77	0,17	13533,96	
0,9925	CRAG-LA	4354,37	4,44	90,93	0,04	2485,53	
0,9925	CRAG-LFA	4378,62	4,45	24,26	0,01	3239,46	
1	Sem rastreamento	1978,67	4,24	0,00	0,00	0,00	
1	Tinta da China	4263,44	4,40	2284,77	0,17	13533,96	
1	CRAG-LA	4354,37	4,44	90,93	0,04	2485,53	
1	CRAG-LFA	4396,11	4,45	41,74	0,01	4575,32	

Legenda: Δ - diferença incremental; Eff – efetividade; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Custos em reais e efetividade em anos de vida ajustados por qualidade.

Fonte: Elaboração própria

Tabela 17. Análise de sensibilidade univariada da especificidade do CRAG-LFA.

Especificidade	Estratégia	Custo	Eff.	Δcusto	ΔEff.	RCEI	Comentário.
0,94	Sem rastreamento	1.978,67	4,00	-	-	-	
0,94	Tinta da China	4.263,44	4,14	2.284,77	0,14	16.601,97	
0,94	CRAG-LA	4.354,37	4,17	90,93	0,03	2.855,21	
0,94	CRAG-LFA	4.893,54	4,14	539,17	(0,03)	(18.228,50)	(Dominado)
0,95	Sem rastreamento	1.978,67	4,00	-	-	-	
0,95	Tintada China	4.263,44	4,14	2.284,77	0,14	16.601,97	
0,95	CRAG-LA	4.354,37	4,17	90,93	0,03	2.855,21	
0,95	CRAG-LFA	4.800,98	4,15	446,61	(0,02)	(19.478,41)	(Dominado)
0,96	Sem rastreamento	1.978,67	4,00	-	-	-	
0,96	Tinta da China	4.263,44	4,14	2.284,77	0,14	16.601,97	
0,96	CRAG-LA	4.354,37	4,17	90,93	0,03	2.855,21	
0,96	CRAG-LFA	4.708,41	4,15	354,05	(0,02)	(21.749,53)	(Dominado)
0,97	Sem rastreamento	1.978,67	4,00	-	-	-	
0,97	Tinta da China	4.263,44	4,14	2.284,77	0,14	16.601,97	
0,97	CRAG-LA	4.354,37	4,17	90,93	0,03	2.855,21	
0,97	CRAG-LFA	4.615,85	4,16	261,49	(0,01)	(27.157,82)	(Dominado)
0,98	Sem rastreamento	1.978,67	4,00	-	-	-	
0,98	Tinta da China	4.263,44	4,14	2.284,77	0,14	16.601,97	

0,98	CRAG-LA	4.354,37	4,17	90,93	0,03	2.855,21	
0,98	CRAG-LFA	4.523,29	4,17	168,93	(0,00)	(56.716,74)	(Dominado)
0,99	Sem rastreamento	1.978,67	4,00	-	-	-	
0,99	Tinta da China	4.263,44	4,14	2.284,77	0,14	16.601,97	
0,99	CRAG-LA	4.354,37	4,17	90,93	0,03	2.855,21	
0,99	CRAG-LFA	4.430,73	4,17	76,36	0,00	20.798,53	

Legenda: Δ - diferença incremental; Eff – efetividade; RCEI – razão de custo-efetividade incremental. Obs.: Custos em reais e efetividade em anos de vida
 Fonte: Elaboração própria.

O diagrama de tornado abaixo mostra que as principais variáveis de transição do modelo não têm impacto no resultado, nenhuma delas aumentando o valor esperado.

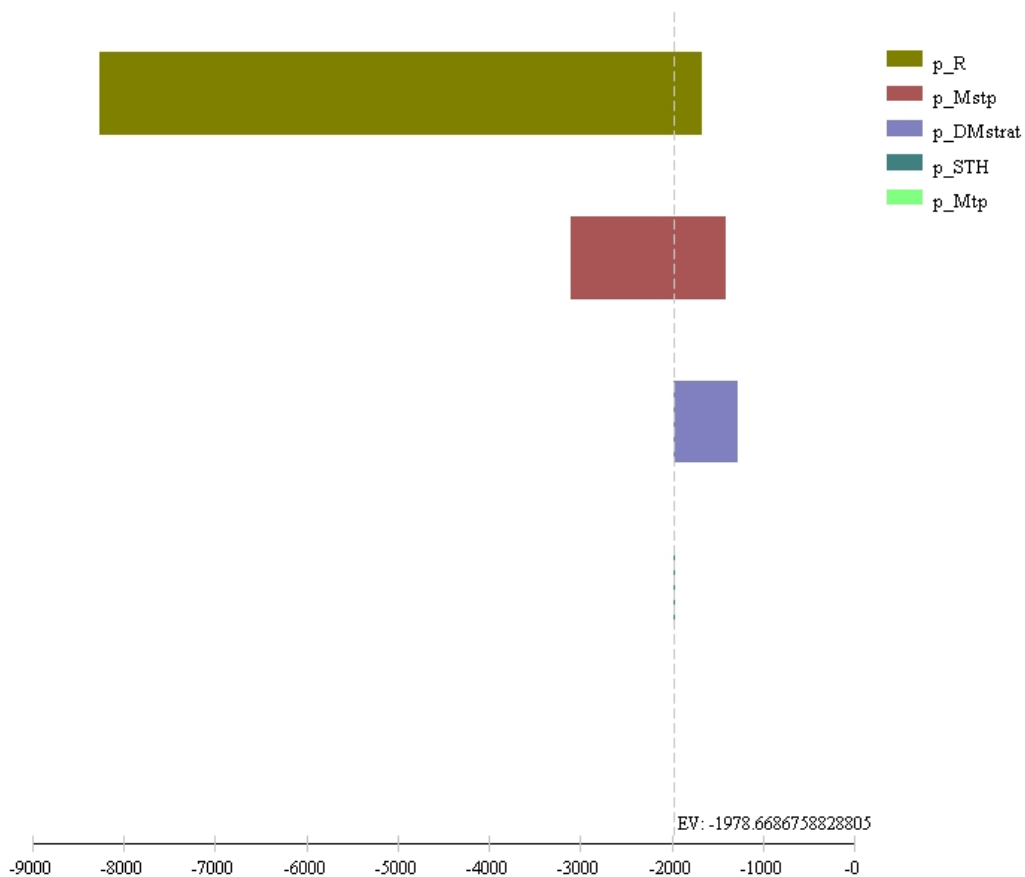


Figura 4. Diagrama de tornado.

Legenda: p_R – probabilidade de recaída após tratamento da MC (0 – 0,2); p_Mstp – probabilidade de morrer sem tratamento (0 – 0,6); p_DMstrat – probabilidade de desenvolver meningite sem tratamento (0,4 – 0,7); p_STH – probabilidade de sobreviver pós tratamento (0,0 – 0,7); p_Mtp – probabilidade de morrer pós tratamento MC.

A análise de sensibilidade probabilística também confirma que o teste CRAG-LFA se mostra superior o CRAG-LA em aproximadamente 80% dos casos.

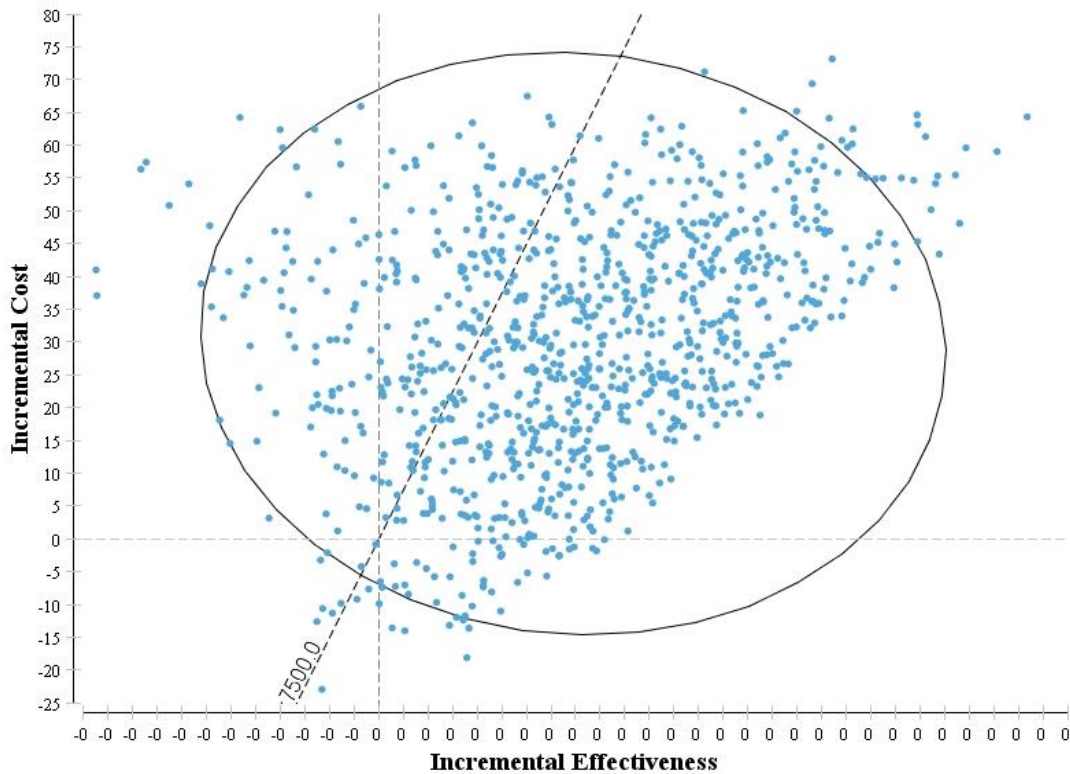


Figura 5. Custo-efetividade incremental CRAG-LFA *versus* CRAG-LA.
 Fonte: Elaboração própria

5. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE ECONÔMICA

Este estudo apresenta limitações, além das hipóteses avaliadas na análise de sensibilidade, que merecem ser discutidas. Algumas delas são inerentes ao processo de modelagem, que pode simplificar demais a progressão da doença, devido a sua divergência em relação às circunstâncias do mundo real, e o uso de mais de um tratamento ou os cuidados e hospitalizações com as complicações da doença e efeitos adversos do tratamento. Diferentes fontes de dados internacionais foram a base da estimativa dos valores das probabilidades de transição. Na análise de sensibilidade essas variáveis não mostraram impacto nos resultados. Considerou-se também que toda complicação da MC produziria hospitalização ou morte, o que pode não ser verdade em todos os casos, apesar de na maioria deles isso ocorrer. Não foram consideradas outras complicações que não a meningite decorrente da infecção criptocócica, assim como os efeitos adversos do tratamento.

Os custos unitários foram derivados do SIGTAP e podem estar subestimados. Duas das tecnologias usadas como comparadores não tinham preços indicados no BPS e usou-se a tabela da AMB de 2016, que, por sua vez, pode estar desatualizada. Ainda assim, como os dois testes foram dominados pelo CRAG-LFA, esses preços têm pouca influência no

resultado. Nesta análise, assumimos dias iguais de hospitalização para pacientes que realizaram rastreamento com qualquer uma das tecnologias. Devido a menor acurácia de um determinado método, a duração da admissão, risco de readmissão e risco de complicações poderia ser maior, aumentando assim o custo e duração dos cuidados hospitalares. Adotou-se a combinação mais barata do uso do fluconazol na lista da CMED, de preço máximo ao consumidor, independente o preço compra praticado pelo governo. Por fim, deve-se ressaltar que os custos intangíveis do uso de cada tecnologia não foram calculados. O teste CRAG-LFA é realizado com uma coleta de sangue e seu resultado se dá em 10 minutos. O CRAG-LA necessita de uma punção lombar, acompanhamento médico e sua resposta não é imediata.

6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia; 2014. 132 p.
2. 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 Heal [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Feb 8];16(2):231–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538175/>
3. DATASUS. Ministério da Saúde. Indicadores HIV/AIDS - DCCI [Internet]. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <http://indicadores.aids.gov.br/>
4. Jarvis JN, Harrison TS, Lawn SD, Meintjes G, Wood R, Cleary S. Cost Effectiveness of Cryptococcal Antigen Screening as a Strategy to Prevent HIV-Associated Cryptococcal Meningitis in South Africa. Doherty TM, editor. PLoS One [Internet]. 2013 Jul 19;8(7):e69288. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0069288>
5. Micol R, Tajahmady A, Lortholary O, Balkan S, Quillet C, Dousset J-P, et al. Cost-Effectiveness of Primary Prophylaxis of AIDS Associated Cryptococcosis in Cambodia. Myer L, editor. PLoS One [Internet]. 2010 Nov 9;5(11):e13856. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0013856>
6. Grupo do Consenso de Criptococose - 2006. Consenso em criptococose – 2008. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2008;41(5):524–44. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41n5/a22v41n5.pdf>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Ministério da Saúde. 2018. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
8. DATASUS. Ministério da Saúde. SIGTAP [Internet]. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2021 Jan 11]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 10]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

10. Associação Médica Brasileira. CBHPM-2016 : Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos [Internet]. Manolo, editor. Barueri, São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2016. 212 p. Available from: <https://www.faturamedicasjc.com/downloads>
11. Lofgren SM, Nalintya E, Meya DB, Boulware DR, Rajasingham R. A qualitative evaluation of an implementation study for cryptococcal antigen screening and treatment in Uganda. *Med (United States)*. 2018;97(31):1–5.
12. Rajasingham R, Meya DB, Greene GS, Jordan A, Nakawuka M, Chiller TM, et al. Evaluation of a national cryptococcal antigen screening program for HIV-infected patients in Uganda: A cost-effectiveness modeling analysis. Stillwaggon E, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 10;14(1):e0210105. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0210105>
13. Brasil. Ministério da Saúde, Em SS de V, Sexualmente TD de D de CC e I, Condições. CC-G de V das D de TR de. Nota técnica no 15/2020-cgdr/.dcci/svs/ms 1. 2021.
14. Vidal JE, Boulware DR. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2015 Sep;57(suppl 19):38–45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652015000800038&lng=en&tlng=en
15. Temfack E et al. Cryptococcal Antigen in Serum and Cerebrospinal Fluid for Detecting Cryptococcal Meningitis in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;ciaa1243:1–32. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa1243/5896044?redirectedFrom=fulltext>
16. Nalintya E, Kiggundu R, Meya D. Evolution of Cryptococcal Antigen Testing: What Is New? *Curr Fungal Infect Rep* [Internet]. 2016;10(2):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12281-016-0256-3>
17. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 19];20(1):45–53. Available from: </pmc/articles/PMC3884728/?report=abstract>
18. França JS. Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais da criptococose no Distrito Federal no período de 2006 a 2013 [Internet]. Universidade de Brasília (UnB); 2015. Available from: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/18703/3/2015_JulianaSoaresdeFranca.pdf
19. Ramachandran A, Manabe Y, Rajasingham R, Shah M. Cost-effectiveness of CRAG-LFA screening for cryptococcal meningitis among people living with HIV in Uganda. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 23;17(1):225. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2325-9>
20. Meya DB, Manabe YC, Castelnuovo B, Cook BA, Ali M, Kambugu A, et al. Serum Cryptococcal Antigen (CRAG) Screening is a Cost- Effective Method to Prevent Death in HIV- infected persons with CD4 $\leq 100/\mu\text{L}$ starting HIV therapy in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):448–55.
21. Longley N, Jarvis JN, Meintjes G, Boule A, Cross A, Kelly N, et al. Cryptococcal Antigen Screening in Patients Initiating ART in South Africa: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):581–7.
22. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo A, dos Anjos Martins M, da Silva Meira C, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2016;21(12):1539–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.12790>

23. Morawski BM et al. Pre-ART Cryptococcal Antigen Titer Associated With Preemptive Fluconazole Failure. In: CROI, editor. *Conferences on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)* [Internet]. Boston, Massachusetts; 2016. p. 1. Available from: <https://www.croiconference.org/abstract/pre-art-cryptococcal-antigen-titer-associated-preemptive-fluconazole-failure/>
24. Miot J, Leong T, Takuva S, Parrish A, Dawood H. Cost-effectiveness analysis of flucytosine as induction therapy in the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected adults in South Africa. 2020;1–18.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012. 76 p.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação [Internet]. IBGE. 2021 [cited 2021 Jan 22]. Available from: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2020. Norwegian Institute of Public Health. 2020.

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Teste diagnóstico, *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custo dos PVHIV CD4 \leq 200 cél/mm assintomáticos de meningite sem rastreamento.....	96
Tabela 2. Estimativa da demanda para incremento de 20% ao ano no rastreamento de PIHIV CD4 \leq 200 cél/mm assintomáticos	96
Tabela 3. Estimativa custo para incremento de 20% ao ano no rastreamento de PVHIV CD4 \leq 200 cél/mm assintomáticos.	97
Tabela 4. Estimativa da demanda para 100% ao ano no rastreamento de PVHIV CD4 \leq 200 cél/mm assintomáticos.....	97
Tabela 5. Estimativa custo para 100% ao ano no rastreamento de PIHIV CD4 \leq 200 cél/mm assintomáticos.	97
Tabela 6. Custo para população de 1.000 PVHIV sintomáticos de meningite sem rastreamento	99
Tabela 7. Estimativa da demanda e custo para incremento de 20% ao ano no rastreamento de 1.000 PIHIV sintomáticos.....	99

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	91
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	91
3. CRAG-LFA PARA RASTREAMENTO DA INFECÇÃO POR CRYPTOCOCCUS EM PVHIV COM CD4+ ≤ 200 cél/mm ³	92
3.1 MÉTODO	92
3.1.1 Perspectiva	92
3.1.2 Horizonte temporal	92
3.1.3 Preço proposto para incorporação.....	92
3.1.4 Custo de tratamento	92
3.1.5 População	93
3.2 RESULTADOS.....	93
3.3 LIMITAÇÕES	95
4. DIAGNÓSTICO DE MENINGITE MENINGOCÓCICA EM PCHIV SINTOMÁTICOS, INDEPENDENTE DA CONTAGEM DE CÉLULAS CD4+	95
4.1 MÉTODO	95
4.1.1 Perspectiva	95
4.1.2 Horizonte temporal	95
4.1.3 Preço proposto para incorporação.....	95
4.1.4 Custos de tratamento.....	95
4.1.5 População	95
4.2 RESULTADOS.....	95
5. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	97
6. REFERÊNCIAS	97

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do impacto orçamentário (AIO) do teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para:

- 1) rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas assintomáticas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV), com células CD4+ ≤ 200 cél/mm³, comparado ao não rastreamento;
- 2) diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+.

Demandado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS), o presente estudo tem como objetivo de estimar o impacto orçamentário da adoção desta tecnologia, para as populações assinaladas acima, na perspectiva do Sistema Único de Saúde em um horizonte temporal de 5 anos. Os custos, bem como as probabilidades de ocorrência dos eventos assumidos nesse impacto orçamentário foram àqueles adotados na avaliação econômica.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. CRAG-LFA PARA RASTREAMENTO DA INFECÇÃO POR *CRYPTOCOCCUS* EM PVHIV COM $CD4+ \leq 200$ cél/mm³

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário, empregando-se o método da demanda. Na Avaliação econômica, simulou-se o uso do teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA), no SUS, comparado ao teste de aglutinação do látex (CRAG-LA) e tinta da China durante 5 anos, para o rastreamento da infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com células $CD4+ \leq 200$ cél/mm³.

Atualmente, cerca de 920 mil pessoas vivem com HIV no Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde. Dessas, 89% foram diagnosticadas e 77% fazem tratamento com medicamentos antirretrovirais (1). Os custos, bem como as probabilidades de ocorrência de MC, morte e sobrevivência, assumidas nesse impacto orçamentário foram àqueles adotados na avaliação econômica.

A pergunta que se desejou responder foi: Qual o impacto orçamentário incremental, considerando respectivamente o horizonte temporal de cinco anos na perspectiva do SUS, do uso de CRAG-LFA no rastreamento da infecção criptocócica em relação ao não rastreamento, para indivíduos assintomáticos com $CD4 \leq 200$ cél/mm³?

3.1 MÉTODO

3.1.1 Perspectiva

A AIO adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (2).

3.1.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de 5 anos.

3.1.3 Preço proposto para incorporação

O preço da tecnologia informado pela Distribuidora do teste (INTERLAB - Distribuidora de Produtos Científicos Ltda.) é de aproximadamente R\$ 1.500,00 por kit completo, com 50 tiras de teste, ou seja, cerca de R\$ 30,00 para realização do teste em uma amostra. A consulta ao valor do teste foi realizada pela SVS no primeiro semestre de 2020.

3.1.4 Custo de tratamento

Os custos do rastreamento e dos tratamentos foram os apresentados na avaliação econômica de custo-efetividade. Os valores utilizados na avaliação do impacto orçamentário foram: custo do rastreamento – R\$30,00; custo do tratamento preemptivo – R\$ 1389,24; e custo do tratamento – R\$13.223,03.

3.1.5 População

O Brasil conta com 212.601.219 pessoas, estimativa para 22/1/2021, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (3). Os casos de AIDS notificados no SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação), declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM por ano de diagnóstico de 2018 a 2020. Considerou-se a média para essa estimativa informada pela CONITEC, desses três anos.

3.2 RESULTADOS

Os parâmetros usados nesta análise foram os mesmos empregados na ACE. Para uma coorte de 45.000 pacientes, por 5 anos, sem rastreamento, teríamos um custo total na hipótese de todos sendo tratados por meningite de aproximadamente 174 milhões de reais (**Tabela 1**).

Tabela 1. Custo dos PVHIV CD4 \leq 200 células/mm assintomáticos de meningite sem rastreamento.

Ano	PVHIV com meningite	Custo tratamento (R\$)
1	1.733	22.920.646,31
2	2.052	27.136.408,04
3	2.727	36.059.088,21
4	3.100	40.991.120,14
5	3.538	46.782.676,30
Total	13.151	173.889.938,99

Fonte: Elaboração Própria.

Empregando-se o método da demanda aferida (2), a AIO foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um *market share* inicial de 20% para o LFA, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano. O número de pacientes foi variado no período, de acordo com a incidência dos casos (**Tabela 2**) (1). A estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de CRAG-LFA teria um custo adicional de aproximadamente de 52 milhões e setecentos mil reais (**Tabela 3**) em cinco anos.

Tabela 2. Estimativa da demanda para incremento de 20% ao ano no rastreamento de PIHIV CD4 \leq 200 células/mm assintomáticos.

Ano	Indivíduos rastreados	Indv. Trat. Preemptivo	Indv. Tratamento MC
1	9.000	755	1.493
2	18.000	1.512	1.577
3	27.000	2.267	1.969
4	36.000	3.024	2.444
5	45.000	3.781	2.216
Total	135.000	11.340	9.699
Ano	Indivíduos não rastreados	Tratamento MC	
1	36.000	1.387	

2	27.000		1.295
3	18.000		1.424
4	9.000		1.177
5	0		908
Total	90.000		6.192
Total Geral	225.000	11.340	17.531

Fonte: Elaboração Própria. Indv. – Indivíduos.

Tabela 3. Estimativa custo para incremento de 20% ao ano no rastreamento de PVHIV CD4≤ 200 cél/mm assintomáticos.

Ano	Trat. Preemptivo (R\$)	Tratamento MC (R\$)	Total (R\$)	Impacto orçamentário* (R\$)
1	1.049.240	38.085.110	39.134.350	16.213.703,60
2	2.100.631	37.978.692	40.079.323	12.942.914,94
3	3.149.871	44.867.165	48.017.036	11.957.947,86
4	4.201.261	47.883.686	52.084.947	11.093.827,07
5	5.252.652	41.310.372	46.563.024	219.652,65
Total	15.753.655	210.125.025	225.878.680	51.988.740,81

Fonte: Elaboração Própria. * O impacto orçamentário foi calculado pela diferença entre o gasto com o rastreamento e não rastreamento.

Para efeito de comparação, estimou-se também o impacto orçamentário de 100% de adoção do rastreamento em PIHIV CD4≤ 200 cél/mm assintomáticos. Nesse contexto, ocorreria uma economia de gasto em cinco anos da ordem de 55 milhões de reais, conforme pode ser visto nas **Tabelas 4 e 5**.

Tabela 4. Estimativa da demanda para 100% ao ano no rastreamento de PVHIV CD4≤ 200 cél/mm assintomáticos.

Ano	Indivíduos rastreados	Indv. Trat. Preemptivo	Indv. Tratamento MC
1	45.000	3.781	539
2	45.000	3.781	874
3	45.000	3.781	1.314
4	45.000	3.781	1.702
5	45.000	3.781	2.103
Total	225.000	18.905	6.533

Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 5. Estimativa custo para 100% ao ano no rastreamento de PIHIV CD4≤ 200 cél/mm assintomáticos.

Ano	Rastreamento (R\$)	Trat. Preemptivo (R\$)	Trat. MC (R\$)	Total (R\$)
1	1.350.000,00	5.252.651,65	7.121.772,25	13.724.423,90
2	1.350.000,00	5.252.651,65	11.562.647,47	18.165.299,12
3	1.350.000,00	5.252.651,65	17.374.668,49	23.977.320,15
4	1.350.000,00	5.252.651,65	22.511.349,05	29.114.000,70
5	1.350.000,00	5.252.651,65	27.811.748,51	34.414.400,16
Total	6.750.000,00	26.263.258,25	86.382.185,77	119.395.444,02

Fonte: Elaboração Própria.

4. DIAGNÓSTICO DE MENINGITE MENINGOCÓCICA EM PCHIV SINTOMÁTICOS, INDEPENDENTE DA CONTAGEM DE CÉLULAS CD4+

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário (AIO) com a simulação da incorporação do teste diagnóstico *point of care*, de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA), para o diagnóstico de MC em pacientes sintomáticos.

A pergunta que se desejou responder foi: Qual o impacto orçamentário incremental, considerando respectivamente o horizonte temporal de cinco anos, na perspectiva do SUS, do CRAG-LFA no diagnóstico da meningite criptocócica?

4.1 MÉTODO

4.1.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (2).

4.1.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de 5 anos.

4.1.3 Preço proposto para incorporação

O preço da tecnologia informado pela Distribuidora do teste (INTERLAB - Distribuidora de Produtos Científicos Ltda.) é de aproximadamente R\$ 1.500,00 por kit completo, com 50 tiras de teste, ou seja, cerca de R\$ 30,00 para realização do teste em uma amostra. A consulta ao valor do teste foi realizada pela SVS no primeiro semestre de 2020.

4.1.4 Custos de tratamento

Os custos do rastreamento e dos tratamentos foram os apresentados na avaliação econômica de custo-efetividade. Os valores utilizados na avaliação do impacto orçamentário foram: custo do rastreamento – R\$30,00; custo do tratamento preemptivo – R\$ 1.389,24; e custo do tratamento da MC – R\$ 13.223,03.

4.1.5 População

De 2007 até junho de 2020, foram notificados no SINAN 342.459 casos de infecção pelo HIV no Brasil. Aproximadamente 94% têm 18 anos ou mais - 321.912. A estimativa da prevalência de PVHIV sintomáticos para o período de 2007 e 20029 varia entre 9.336 (2,9%) e 42.815 (13,3%),⁽³⁾ significando uma média de 1837 casos anuais.

4.2 RESULTADOS

Os parâmetros usados nesta análise foram os mesmos empregados na ACE. Para uma coorte de 1.000 pacientes, por 5 anos, sem rastreamento, teríamos um custo total na hipótese de todos sendo tratados por meningite, de aproximadamente 9,5 milhões de reais.

Tabela 6. Custo para população de 1.000 PVHIV sintomáticos de meningite sem rastreamento.

Ano	Indivíduos em Tratamento MC	Custo tratamento (R\$)
1	131	1.732.216,93
2	137	1.811.555,11
3	143	1.890.893,29
4	149	1.970.231,47
5	155	2.049.569,65
Total	715	9.454.466,45

Fonte: Elaboração Própria. MC – meningite criptocócica.

Empregando-se o método da demanda aferida (2), a AIO foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um *market share* inicial de 20% para o CRAG-LFA, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano. O número de pacientes foi variado no período, de acordo com a incidência dos casos (**Tabela 7**) (4).

Tabela 7. Estimativa da demanda e custo para incremento de 20% ao ano no rastreamento de 1.000 PVHIV sintomáticos.

Ano	Indv. Rastreados	Indv. Trat. MC	Custo Rastreamento (R\$)	Custo Trat. MC (R\$)	Total
1	200	64	8.000,00	846.273,92	854.273,92
2	400	229	16.000,00	3.028.073,87	3.044.073,87
3	600	270	24.000,00	3.570.218,10	3.594.218,10
4	800	311	32.000,00	4.112.362,33	4.144.362,33
5	1000	352	40.000,00	4.654.506,56	4.694.506,56
Total	3.000	1.226	120.000,00	16.211.434,78	16.331.434,78
Ano	Indv. Não Rastreados	Indv. Trat. MC.	Custo Rastreamento (R\$)	Custo Trat. MC (R\$)	Total
1	800	105	0	1.385.773,54	1.385.773,54
2	600	83	0	1.102.800,70	1.102.800,70
3	400	61	0	803.960,22	803.960,22
4	200	37	0	489.252,11	489.252,11
5	0	12	0	158.676,36	158.676,36
Total	2.000	298	0	3.940.462,94	3.940.462,94
Total geral	5.000	1.524	120.000,00	20.151.897,72	20.271.897,72

Legenda: Indv. – Indivíduos; MC – meningite criptocócica.

Fonte: Elaboração Própria.

Para cada 5.000 PVHIV, em cinco anos, teríamos 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27 reais. Para uma estimativa de demanda de 9185 indivíduos, o impacto orçamentário a partir do incremento de 20% ao

ano, seria de R\$ 19.924.347,79, enquanto para o rastreamento de 100% dos PVHIV sintomáticos o valor seria de R\$ 26.775.404,25. No cenário de se fazer um rastreamento com incrementos de 20% ao ano, o número de vidas salvas adicionais (vsa) a não realização do rastreamento seria de 368, a um custo unitário de R\$ 54.142,25/vsa. Na estratégia de rastrear todos os indivíduos, o resultado seria de 514 vsa; com custo de R\$ 52.092,23/vsa.

5. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário foi realizada baseada no produto da avaliação econômica anterior. Conseqüentemente, todas as limitações ali listadas também se aplicam nesse estudo.

6. REFERÊNCIAS

1. Rajasingham R, Meya DB, Greene GS, Jordan A, Nakawuka M, Chiller TM, et al. Evaluation of a national cryptococcal antigen screening program for HIV-infected patients in Uganda: A cost-effectiveness modeling analysis. Stillwaggon E, editor. PLoS One [Internet]. 2019 Jan 10;14(1):e0210105. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0210105>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012. 76 p.
3. BARBOSA JUNIOR, A.M. et al. Biological activity of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from clinical and environmental isolates. J. Bras. Patol. Med. Lab., v.49, n.3, p.160-168, 2013. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442013000300002&script=sci_arttext]
4. DATASUS. Ministério da Saúde. Indicadores HIV/AIDS - DCCI [Internet]. Ministério da Saúde. 2021 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <http://indicadores.aids.gov.br/>

