



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Teste de detecção
do antígeno
lipoarabinomannan
(lam) para triagem de
tuberculose ativa em
pacientes hiv positivos**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	11
Síntese dos resultados -----	12
Conclusão -----	12
Referências -----	12
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	13
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	13

Resumo Executivo

Tecnologia

O ensaio de lipoarabinomannan (LAM) é um teste rápido que tem mostrado utilidade em pacientes imunossuprimidos pelo HIV-positivo. O teste se baseia na detecção da molécula lipoarabinomannose (LAM, constituinte da parede celular do *M. tuberculosis*), presente na urina de pacientes com tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Indicação

É indicado para reduzir o tempo diagnóstico e, com isso, aumentar a eficiência do tratamento para tuberculose.

Pergunta

Qual a acurácia do Teste de detecção do antígeno lipoarabinomannana (LAM), em amostras de urina, para triagem de Tuberculose ativa em pacientes HIV positivos com contagem de células T CD4 ≤ 100 células/ μ l?

Métodos

Realizou-se buscas nas bases eletrônicas: PubMed e NICE Evidence, em 04 de junho de 2019. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICO usando os termos MeSH (Medical Subject Headings) no PubMed e adaptando-os ao do NICE Evidence. A pesquisa recuperou 55 artigos (06 removidos por duplicatas). Foi utilizada a plataforma online Rayyan para a seleção dos estudos. Ao total mantiveram-se 49 artigos, dos quais 34 foram excluídos após a leitura de título e abstracts. Restaram 15 artigos para leitura na íntegra. A seleção por título, resumo e leitura do texto integral foi realizada por dois pesquisadores independentes (AAL e SMVL). As discrepâncias foram resolvidas por consenso. Os 15 artigos foram lidos e, ao final, (04) quatro revisões sistemáticas foram selecionadas para compor a revisão rápida e (02) dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) para revisão sistemática e ROB para ensaios clínicos randomizados (Risk of Bias).

Resultados

As evidências localizadas reportam que o LAM apresenta várias características que o tornam atraente para o diagnóstico de TB ativa em portadores de HIV-positivo com baixas contagens de CD4, ou seja, gravemente imunodeprimidos, e com baixa produção de escarro, mas o teste apresenta baixa sensibilidade para o uso clínico de rotina (diagnóstico ou triagem).

Conclusão

As evidências localizadas não permitem determinar a acurácia do antígeno lipoarabinomannana (LAM) para Triagem de Tuberculose ativa em pacientes HIV positivos gravemente imunodeprimidos comparado aos testes existentes na prática clínica.

Contexto

Tuberculose é a maior causa de morte entre pessoas com HIV-positivo, mas é de difícil diagnóstico devido as formas incomuns e formas paucibacilares. A disponibilidade de testes é limitada e requer amostras de escarro, que por vezes são difíceis de coleta. O método diagnóstico é clínico, bacteriológico,

por imagem e histopatológico. Em amostras biológicas de urina as técnicas disponíveis detectam a presença do agente etiológico, o *Mycobacterium tuberculosis*. lipoarabinomanana (LAM) é um marcador potencial de tuberculose ativa (TB). O ensaio de LAM é um teste rápido que tem mostrado utilidade em pacientes imunossuprimidos pelo HIV-positivo. Para reduzir o tempo diagnóstico e, com isso, aumentar a eficiência do tratamento para tuberculose alguns pesquisadores estão desenvolvendo um teste se baseia na detecção da molécula lipoarabinomanose (LAM), constituinte da parede celular das bactérias *M. tuberculosis*, e que está presente na urina de pacientes com tuberculose pulmonar e extrapulmonar. O consenso internacional tem recomendado o uso de LAM O LF-LAM pode ser usado para auxiliar no diagnóstico de TB em pacientes adultos HIV positivos com sinais e sintomas de TB (pulmonar e / ou extrapulmonar) que têm uma contagem de células CD4 menor igual ou igual a 100 células / μL ou pacientes HIV positivos gravemente doentes¹, independentemente do CD4 contagem ou com contagem desconhecida de CD4, mas LF-LAM não deve ser usado como teste de triagem para TB As recomendações nacionais não adotaram o teste diagnóstico.

Registro da tecnologia na Anvisa

Atualmente está disponível (01) teste para detecção de LAM para TB Ativa. Nome da empresa: ALERE S/A com o produto, nome do produto Alere Determine TB LAM Ag com apresentação/Modelo 10 cartões x 10 testes (100 testes) e 2 cartões x 10 testes (20 testes). O Nome Técnico :MYCOBACTERIUM e o FABRICANTE: ALERE SCARBOROUGH, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, com vencimento do registro em 11/11/2023.

Estágio de incorporação ao SUS

O Alere Determine TB LAM Ag ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Essa tecnologia não está no Manual de Recomendações para o controle da tuberculose e não consta no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas HIV/Aids de 2018.

Pergunta

Qual a acurácia do Teste de detecção do antígeno lipoarabinomannan (LAM), em amostras de urina, para Triagem de Tuberculose ativa em pacientes HIV positivos com contagem de células T CD4 ≤ 100 células/ μL ?

P: População TB-HIV positivos

I: Teste de detecção do antígeno lipoarabinomannan (LAM)

C: Baciloscopia; cultura; GeneXpert

O: Sensibilidade;especificidade

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos transversais de acurácia incluindo pacientes HIV-positivos que fizeram o ensaio de lipoarabinomananose de fluxo lateral em urina para identificar tuberculose ativa.

Definição da estratégia e realização das buscas

Realizou-se buscas nas bases eletrônicas: PubMed e NICE Evidence, em 04 de junho de 2019. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICO usando os termos MeSH do PubMed e adaptando-os ao NICE Evidence observados na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Achados	Data da busca
PUBMED	(((((“Tuberculosis”[Mesh]OR Tuberculoses OR Koch’s Disease)) OR ((“HIV Seropositivity”[Mesh]) OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome”[Mesh]OR AIDS)) AND (“lipoarabinomannan” [Supplementary Concept] OR LAM))) Filters: Randomized Controlled Trial	49	04/06/2019
NHS Evidence	tuberculosis hiv lipoarabinomannan (Systematic review)	06	04/06/19
TOTAL		55	-

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 55 artigos (06 removidos por duplicatas). Foi utilizada a plataforma online Rayyan para a seleção dos estudos por título e abstracts. Ao total mantiveram-se 49 artigos, dos quais 34 foram excluídos após a leitura de título e abstracts. A seleção por título, resumo e leitura do texto integral foi realizada por dois pesquisadores independentes (AAL e SMVL). As discrepâncias foram resolvidas por consenso. Restaram 15 artigos para leitura na íntegra.

A etapa de inclusão de artigos na íntegra, foi realizada por um dos participantes da revisão (SMVLO) e revisada por um segundo participante (A.A.L). Na seleção de textos na íntegra, foram incluídos apenas estudos de revisão sistemática (04) quatro, porém foi observado que as revisões existentes abrangiam estudos até 2017, dessa forma optou-se por incluir mais dois (2) ensaios clínicos publicados entre 2017 e 2019. Ao total 6 estudos foram incluídos.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR 2) para revisão sistemática e ROB para Ensaios Clínicos Randomizados (Risk of Bias).



Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência	Ferramenta	Qualidade
Gupta-Wright 2016	Sintetizar evidências sobre a relação entre adultos com HIV-TB na África subsaariana, quantificando assim o valor prognóstico do ensaio LAM.	Revisão sistemática	O LAM detectável na urina está associado com risco aumentado de mortalidade durante o tratamento da TB, e esta relação permanece após o ajuste para outros fatores de risco. Isso pode simplesmente ser devido a um teste positivo para LAM na urina, que pode estar servindo como um marcador de maior carga micobacteriana e maior disseminação e gravidade da doença. Alternativamente, o antígeno LAM pode comprometer diretamente as respostas imunes do hospedeiro através dos seus conhecidos efeitos imunomoduladores. O LAM detectável na urina é um fator de risco independente para mortalidade entre os pacientes que recebem tratamento para HIV-TB. Mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos e determinar se esta população vulnerável de pacientes pode se beneficiar dessa intervenção.	As limitações desta revisão sistemática incluem a maciça representatividade da África do Sul. Diferentes métodos de detecção de LAM na urina foram utilizados, assim como diferentes pontos de corte para o Determine TB-LAM. Além disso, embora a maioria dos testes tenha utilizado cultura de micobactérias do escarro como referência padrão para o diagnóstico de TB, houve alguma variação definições de casos para HIV-TB. Embora dois estudos tenham incluído um número muito pequeno de casos HIV-negativos, a exclusão em uma análise de sensibilidade não impactou tamanho total do efeito.	O LAM detectável na urina é um fator de risco independente para mortalidade entre os pacientes que recebem tratamento para HIV-TB.	AMSTAR II	Alta qualidade

Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência	Ferramenta	Qualidade
Sha et al. 2016	Avaliar acurácia da urina de fluxo lateral ensaio de lipoarabinomannano (LF-LAM) para o diagnóstico de TB em adultos HIV-positivos que têm sinais e sintomas sugestivos de TB; Avaliar a precisão do LF-LAM como teste de triagem para doença tuberculosa ativa em adultos soropositivos, independentemente dos sinais /sintomas sugestivos de TB; comparar a acurácia do diagnóstico de LF-LAM e testes existentes, baciloscopia de escarro ou escarro Xpert® MTB / RIF;determinar a precisão do diagnóstico da LF-LAM quando adicionado a testes existentes; Investigar a heterogeneidade da acurácia (contagem de CD4 e cenário clínico -internação versus ambulatório).	Revisão sistemática com metanálise	LF-LAM, o teste usado para diagnóstico ou triagem tem baixa sensibilidade para detectar a TB. No entanto, em pessoas HIV-positivas com baixa contagem de CD4 gravemente doentes, a LF-LAM pode ajudar no diagnóstico da TB.	O uso de um padrão de baixa qualidade na maioria dos estudos incluídos, um pequeno número de estudos e participantes incluídos. Incluiu estudos primários (ensaios clínicos randomizados, estudos transversais, coorte observacionais).	Em pessoas HIV-positivas com baixa contagem de CD4 gravemente doentes, a LF-LAM pode ajudar no diagnóstico da TB. A sensibilidade de LF-LAM, é crescente com a contagem de CD4 menor (aumentou de 15% em doentes com contagem de células CD4 > 200 células por µL a 62% em pacientes com CD4 ≤ 50 células por µL). Esta correlação inversa pode refletir um aumento da sensibilidade LF-LAM entre aqueles com doença avançada, disseminada doença, ou maior carga bacilar.	AMSTAR II	Alta qualidade

Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência	Ferramenta	Qualidade
Flores et al. 2011	Avaliar a acurácia diagnóstica do antígeno de testes de detecção para tuberculose ativa (TB)	Revisão Sistemática	A sensibilidade agrupada de LAM na urina foi maior em indivíduos infectados pelo HIV do que em indivíduos não infectados pelo HIV (47%; 95% IC) 26 a 68%)versus 14%; IC 95%, 4 a 38%); estimativas de especificidade combinadas foram semelhantes: 96% (IC de 95%, 81 a 100%) e 97%; (IC de 95%, 86 a 100%), respectivamente	O limitado número de estudos visando qualquer antígeno específico que não seja o LAM.	O número limitado de estudos visando qualquer antígeno específico que não seja LAM e preocupações sobre a qualidade metodológica na maioria dos estudos, não permitiu conclusões robustas sobre a utilidade clínica do antígeno em testes de detecção.	AMSTAR II	Baixa qualidade

Continua



Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência	Ferramenta	Qualidade
Sabur et al. 2017	Avaliar a capacidade diagnóstica de LAM de urina para TB em pacientes infectados pelo HIV admitidos com suspeita de TB e incapazes de produzir uma amostra adequada de escarro.	Análise de sub-grupopost hoc de um estudo multicêntrico, randomizado, de braço paralelo pragmático com randomização estratificada por país	Demonstrou a utilidade do teste de LAM na urina em pacientes com TB suspeita que são incapazes de fornecer uma amostra de escarro.	A coorte de pacientes incapazes de gerar uma amostra de escarro era pequena, e a maioria dos pacientes com escarro foram recrutados de maneira desproporcional nos países selecionados, o que poderia refletir problemas locais com a coleta de escarro e instalações para indução de escarro. No entanto, os pacientes tiveram diferentes características clínicas em comparação com o grupo maior de pacientes que foram capazes de fornecer amostra de escarro, sugerindo que este grupo realmente representa um subconjunto único de pacientes. Para calcular o valor preditivo positivo de LAM na urina no grupo de escolhido, tivemos que supor que a especificidade do teste de LAM na urina não difere entre pacientes que são capazes e incapazes de produzir escarro.	O teste de LAM na urina tem um alto valor preditivo positivo em pacientes hospitalizados infectados pelo HIV que são incapazes de gerar escarro. A LAM na urina pode identificar pacientes com TB que seriam perdidos e que têm uma alta mortalidade. Este teste point-of-care atua como uma ferramenta para auxiliar o diagnóstico da TB. Este estudo apóia o uso do teste de LAM na urina em pacientes infectados pelo HIV com escarro e hospitalizados, e apoia a incorporação em algoritmos diagnósticos	ROB	Alto risco de viés

Continua



Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência	Ferramenta	Qualidade
Minion et al. 2011	Avaliar o valor potencial do ensaio LAM em indivíduos com HIV avançado ou para diagnóstico de TB pediátrica	Revisão sistemática com metanálise	A sensibilidade é inadequada para usar o teste LAM para diagnóstico de TB ativa em coortes não selecionadas. O ensaio é melhor em pacientes infectados pelo HIV, especialmente aqueles com imunodeficiência, mas mesmo em pessoas infectadas pelo HIV a sensibilidade é sub-ótima.	Pequeno número de estudos relatando avaliações do ensaio LAM, especialmente para subgrupos importantes. A maioria das estimativas combinadas deve ser interpretada com cautela em vista de sua significativa heterogeneidade	Estudos são necessários para avaliar o valor acrescentado do ensaio LAM no diagnóstico de tuberculose ativa em indivíduos com HIV avançado e em crianças, bem como para avaliar versões do teste.	AMSTAR II	Baixa qualidade
Naidoo et al 2019	Determinar se os testes adicionais de LAM têm benefícios clínicos adicionais, incluindo redução no uso de recursos relacionados à saúde.	Uma análise post hoc multicêntrica, randomizada	LAM adjuvante foi associado à mortalidade e nenhum benefício foi demonstrado na análise secundária em relação ao número de diagnósticos que as amostras solicitaram, o uso de imagens adicionais ou a taxa de readmissão hospitalar.	Os locais de estudo tinham pacientes heterogêneos. A duração do estudo foi de 8 semanas; mais tempo de estudo de duração poderiam ter taxas de readmissão melhor observadas, e efeitos benéficos na utilização de cuidados de saúde.	LAM foi associado a um benefício de mortalidade, na análise de subgrupo. O benefício poderia ser demonstrado em relação ao número de amostras diagnósticas de escarro solicitadas, o uso de imaginologia, ou taxas de readmissão hospitalar.	ROB	Alto risco de viés

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Evidência

Os estudos e as características das evidências incluídas estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Tabela 2. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas (AMSTAR II)

Estudos/Itens avaliados no AMSTAR	AMSTAR item															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1. Gupta-Wright <i>et al.</i> 2016	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NM	NM	N	S	S	S
2. Shah <i>et al.</i> 2016	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S
3. Flores <i>et al.</i> 2011	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NM	NM	N	S	S	S
5. Minion <i>et al.</i> 2011	N	S	S	S	N	S	N	S	N	S	S	S	N	N	S	S

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência dos Ensaios Clínicos Randomizados (Risk of Bias)

Estudo	Viés de seleção		Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros vieses
Autor, ano de publicação	1- Geração da sequência de alocação	2- Sigilo da alocação	3- Cegamento de profissionais e participantes	4- Cegamento dos avaliadores de desfecho	5- Desfechos incompletos	6- Relato de desfecho seletivo	7- Outras fontes de vieses
Sabur <i>et al.</i> 2017 (4)	Baixo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Incerto
Naidoo <i>et al.</i> 2019 (6)	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Alto	Incerto

Síntese dos resultados

As evidências localizadas reportam que o LAM apresenta várias características que o tornam atraente para o diagnóstico de TB ativa em portadores de HIV-positivos com baixas contagens de CD4, ou seja, gravemente doentes, mas apresenta baixa sensibilidade para o uso clínico de rotina (diagnóstico ou triagem). O LAM detectável na urina é um fator de risco independente para mortalidade entre os pacientes que recebem tratamento para HIV-TB, principalmente para aqueles que não conseguem produzir amostras por escarros, mas é necessário estudos com maior tempo de seguimento e coortes com populações selecionadas.

Conclusão

As evidências localizadas não permitem determinar a acurácia do antígeno lipoarabinomannano (LAM) para Triagem de Tuberculose ativa em pacientes HIV positivo gravemente imunodeprimido comparado aos testes existentes na prática clínica. Dessa forma, não permitiu conclusões robustas sobre a utilidade clínica dos testes de detecção do antígeno (LAM). Mais estudos são necessários para determinar o valor da detecção o ensaio de lipoarabinomannano de fluxo lateral (LAM) para Triagem de Tuberculose ativa em pacientes HIV positivos em substituição aos testes existentes. Mais pesquisas sobre a implementação efetiva de LF-LAM dentro da prática clínica de rotina são necessárias.

Referências

1. Gupta-Wright A, Peters JA, Flach C, Lawn SD. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14:53.
2. Shah M, C Hanrahan, Wang ZY, Dendukuri N, Gramado SD, Denkinger CM, Steingart KR. Teste de lipoarabinomannano na urina de fluxo lateral para detecção de tuberculose ativa em adultos HIV-positivos. Base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas 2016, número 5. art. Nº: CD011420 DOI: 10.1002 / 14651858.CD011420.pub2.
3. Flores LL, Steingart KR, Dendukuri N et al. Systematic review and meta-analysis of antigen detection tests for the diagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 1616–1627.
4. Sabur NF, Esmail A, Brar MS et al. Diagnosing tuberculosis in hospitalized HIV-infected individuals who cannot produce sputum: is urine lipoarabinomannan testing the answer? (2017) *BMC Infect Dis* 17:803
5. Minion J, Leung E, Talbot E, Dheda K, Pai M, Menzies D. Diagnosing tuberculosis with urine lipoarabinomannan: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* (2011), 10.1183/09031936. published online June 23.
6. Naidoo P, Esmail A, Peter JG, Davids M, Fadul M, Dheda K. Does the use of adjunct urine lipopolysaccharide lipoarabinomannan in HIV-infected hospitalized patients reduce the utilization of healthcare resources? A post hoc analysis of the LAM multi-country randomized controlled trial. *Int J Infect Dis.* (2019) Feb;79:37-43. doi: 10.1016/j.ijid.2018.09.024. Epub 2018 Oct 4.

7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, D Moher, Tugwell P, Welch V, E Kristjansson, Henry DA. AMSTAR 2: uma ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas que inclui estudos randomizados ou não randomizados de intervenções de saúde, ou ambos. BMJ. set. (2017), 358: j4008.
8. WHO .The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance.World Health Organization. ISBN 978 92 4 150963 3. World Health Organization 2015

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Aurelina Aguiar de lima

Especialista em Gestão de Políticas Informadas por Evidência

Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde do Departamento de Ciências e Tecnologia do Ministério da Saúde – COEVI/Decit/SCTIE/MS

E-mail: aurelina@saude.gov.br

Telefone: (61) 3315-6291

Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira

Doutora em Doenças Infecciosas

Especialista em Gestão de Políticas Informadas por Evidência

Núcleo de Evidências de Mato Grosso do Sul (NEv-MS)

E-mail: sandrinhaleone@gmail.com

Telefone:(67) 991473333

► Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

As autoras afirmam não haver conflitos de interesse a serem declarados.