



Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Novembro/2021

Teste de detecção molecular qualitativa do *Mycobacterium leprae* para o diagnóstico de hanseníase

Brasília - DF
2021

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

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

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

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

TABELA

Tabela 1. Parâmetros do modelo de testes diagnósticos em hanseníase	33
Tabela 2. Resultados dos custos e número de diagnósticos incrementais obtidos com diferentes estratégias diagnósticas para hanseníase	34
Tabela 3. Resultados anuais do impacto orçamentário com os testes diagnósticos para hanseníase.....	36

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	20
Quadro 2. Preço proposto para incorporação	21
Quadro 3. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	22
Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados	23

FIGURA

Figura 1. Espectro da hanseníase conforme classificação de Ridley e Jopling.....	12
Figura 2. Fluxograma de acompanhamento dos contactantes dos casos de hanseníase.....	15
Figura 3. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com baciloscopia.....	30
Figura 4. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com PCR	31
Figura 5. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia.....	31
Figura 6. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia e PCR.....	32
Figura 7. Diagrama de tornado das variáveis utilizadas na análise da RCEI dos testes diagnósticos em hanseníase	34
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística das simulações dos testes diagnósticos em hanseníase	35
Figura 9. Curva de aceitabilidade do uso sequencial do teste rápido, baciloscopia ou PCR versus o uso isolado de baciloscopia no diagnóstico de hanseníase.....	35

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
4.2	Tratamento recomendado.....	13
4.3	Diagnóstico	14
4.3.1	Clínico-epidemiológico.....	16
4.3.2	Laboratorial específico.....	16
4.3.3	Laboratorial complementar	18
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1	Preço proposto para incorporação.....	21
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	21
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
7.1	Estratégia de busca e seleção dos estudos.....	22
7.2	Avaliação da qualidade da evidência.....	24
7.3	Descrição dos estudos incluídos	24
7.4	Certeza geral das evidências (GRADE)	27
7.5	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	29
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	30
8.1	Avaliação de custo-efetividade.....	30
8.2	Análise de impacto orçamentário.....	36
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	37
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	Erro! Indicador não definido.
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	37
12.	REFERÊNCIAS	38
	ANEXO 1 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas - AMSTAR 2.....	41
	ANEXO 2 – Experts envolvidos na validação do modelo econômico	45

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise das evidências científicas sobre o desempenho do teste de biologia molecular de reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR) para a detecção qualitativa de marcadores específicos do material genético de *Mycobacterium leprae* para diagnóstico de hanseníase, em amostras de biópsia de pele ou de nervos, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGDE/DCCI/SVS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC), com o objetivo de avaliar a acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de qPCR desenvolvido para a detecção molecular qualitativa do *Mycobacterium leprae* na perspectiva do Sistema Único de Saúde. A incorporação deste teste tem por objetivo compor o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase, em fase de elaboração.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste de detecção molecular qualitativa do *Mycobacterium leprae* por meio da técnica de Reação em Cadeia Polimerase em tempo real (qPCR)

Indicação: Diagnóstico da hanseníase em pacientes suspeitos.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS.

Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa, crônica, de evolução lenta, provocada pelo *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular obrigatório. Acomete especialmente pele, mucosas e nervos periféricos, ocasionando deformidades e incapacidades físicas com relevante impacto social, na qualidade de vida e autoestima, face a estigmatização da doença. O estigma na hanseníase tem ligação com as questões relativas à imagem corporal, que podem apresentar desde pequenas manchas até os mais variados tipos de lesões, incluindo deformidades. A estigmatização dos pacientes repercute negativamente no acesso ao diagnóstico, no resultado do tratamento, prejudicando o manejo da doença de forma geral, uma vez que as pessoas com deficiências decorrentes da hanseníase ou desfavorecidas pelo estigma são justamente aquelas que mais necessitam do cuidado. Tem sido observada nos últimos anos, uma progressiva redução do número de casos mundialmente, apesar disso a eliminação da doença ainda é um desafio. Periodicamente sucessivas campanhas vêm sendo realizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e atualmente a estratégia global para hanseníase 2021-2030 se concentra na interrupção da transmissão da doença para alcançar o objetivo de zero infecção, zero doença, zero incapacidade, zero estigma e zero discriminação. Para o alcance da meta prevista pela OMS, torna-se imperativo investir em ações voltadas para o diagnóstico precoce, interrupção da cadeia de transmissão, impedindo o avanço da doença, com ações planejadas e direcionadas às populações em risco. Nessa perspectiva, este parecer tem como objetivo avaliar como método diagnóstico complementar, o uso do teste de biologia molecular qPCR – reação em cadeia polimerase em tempo real, para a detecção de marcadores específicos do material genético do *Mycobacterium leprae* em amostras de biópsia de pele ou nervos.

Pergunta: O teste de biologia molecular para a detecção qualitativa do *Mycobacterium leprae* (qPCR – *Real Time Polymerase Chain Reaction*) é sensível, específico e custo-efetivo, para o diagnóstico de hanseníase em contactantes com lesões suspeitas, sob a perspectiva do SUS?

Evidências clínicas: A análise sumária dos dados agregados de acurácia do teste de PCR realizada com dados obtidos em cinco estudos mostrou uma sensibilidade para detecção da forma multibacilar de 72% (IC 95% 0.62-0.80), e para a paucibacilar com 45% (IC95% 0.25-0.67). A qualidade do conjunto de evidências foi avaliada como moderada pela ferramenta GRADE Pro. Não há dados sobre desfechos relatados por pacientes relacionados ao uso do teste, embora seja factível prever que reduzindo o número de pacientes sem diagnóstico, a transmissão e as lesões incapacitantes sejam reduzidas e exista ganho em qualidade de vida.

Avaliação econômica: A estratégia incluindo teste rápido e o teste de PCR em linha para casos duvidosos apresentou uma razão de custo-efetividade de R\$ 2.977,52 por diagnóstico incremental.

Análise de impacto orçamentário: O impacto incremental da estratégia diagnóstica incluindo teste rápido e baciloscopia ou o teste de PCR foi estimado em cerca de R\$ 230 mil reais no primeiro ano, resultando em um incremento de R\$ 3.448.849,77 ao final de cinco anos, considerando uma difusão de mercado que varia de 10% no primeiro ano até 50% no quinto ano da análise.

Experiências internacionais: Não foi localizada diretriz incluindo avaliação com teste qPCR para diagnóstico de hanseníase em outros países.

Considerações finais: A estratégia conjunta do teste rápido para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* acrescida à detecção de PCR foi considerada custo-efetiva e o impacto orçamentário estimado pode ser considerado limitado frente aos ganhos em diagnóstico propostos pela estratégia e prováveis benefícios clínicos.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes em sua 103ª reunião ordinária, no dia 11 de novembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de biologia molecular de reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR) para a detecção qualitativa de marcadores específicos do material genético de

Mycobacterium leprae para diagnóstico de hanseníase, em amostras de biópsia de pele ou de nervos. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica, de evolução lenta, provocada pelo *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular obrigatório. É uma das doenças mais antigas da história da humanidade. Conhecida como lepra, os primeiros registros que faziam menção da doença foram escritos entre 400 a 600 a.C (1), entretanto somente foi descrita pela primeira vez em 1873 pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen (2). Acomete especialmente pele, mucosas e nervos periféricos, ocasionando deformidades e incapacidades físicas com relevante impacto social, na qualidade de vida e autoestima dos pacientes, face a estigmatização da doença. Mesmo sendo uma doença milenar, ainda existem perguntas a serem respondidas devido a dificuldades quanto ao entendimento mais aprofundado sobre a transmissão, suscetibilidade, tropismo e acometimento neural, uma vez que o bacilo não se desenvolve *in vitro* (3).

O estigma na hanseníase tem ligação com as questões relativas à imagem corporal, que podem apresentar desde pequenas manchas até os mais variados tipos de lesões, incluindo deformidades. A estigmatização dos pacientes repercute negativamente no acesso ao diagnóstico, no resultado do tratamento, prejudicando o manejo da doença de forma geral, uma vez que as pessoas com deficiências decorrentes da hanseníase ou desfavorecidas pelo estigma são justamente aquelas que mais necessitam do cuidado (4).

Inicialmente as estratégias da Organização Mundial de Saúde (OMS) se concentravam em reduzir a prevalência da hanseníase alcançando a meta de menos de um caso para cada 10.000 habitantes de uma determinada região. Atualmente a estratégia global para hanseníase 2021-2030 redefiniu a meta para eliminação da doença, definida pela interrupção da transmissão e no alcance de zero infecção e doença, zero incapacidade, zero estigma e zero discriminação (5,6).

Tem sido observada nas últimas décadas, uma progressiva redução mundial do número de casos de hanseníase, apesar disso a eliminação da doença continua sendo desafiadora, uma vez que a queda na incidência ainda é lenta. Desse modo, a prevalência não tem sido considerada o parâmetro ideal para avaliação do controle da doença, já que esta pode ser afetada por aspectos operacionais dos programas, como a duração do tratamento (6). Nesse contexto, a taxa de detecção representa um parâmetro mais fiel por refletir a capacidade de detecção da doença, ou seja, a agilidade diagnóstica em função da incidência real (7).

Para o alcance da meta prevista pela OMS, torna-se imperativo investir em ações voltadas para o diagnóstico precoce, tratamento adequado com interrupção da cadeia de transmissão, impedindo o avanço da doença, com ações planejadas e direcionadas às populações em risco. Nessa perspectiva, este parecer tem como objetivo avaliar como método diagnóstico complementar o teste, reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR) colhido por meio de biópsia de pele ou nervos.

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hanseníase faz parte do rol de doenças negligenciadas, sendo associada a baixo nível socioeconômico, representando um grave problema de saúde pública. No Brasil, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste são hiperendêmicas, onde se concentram bolsões de pobreza e subdiagnóstico (8). Os pacientes acometidos pela doença ainda são estigmatizados em todo o mundo, favorecendo a manutenção das desigualdades sociais. Para além desses aspectos o investimento em inovações terapêuticas e diagnósticas é incipiente devido ao pequeno interesse nesse tema motivado pelo baixo retorno financeiro que essas tecnologias podem trazer, por se destinarem essencialmente a populações de baixa renda (9).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), são reportados a cada ano 210 mil novos casos da doença, dos quais 15 mil casos acometem crianças. A doença é endêmica em 127 países, onde o Brasil configura o país com o 2º maior número de casos no mundo, ficando atrás somente da Índia, revelando alta carga da doença. No ano de 2019 foram registrados mais de 27.000 novos casos, com distribuição heterogênea e focal, em áreas com diferentes níveis de endemicidade (10).

Embora existam incertezas quanto ao modo de transmissão, acredita-se que esta ocorra por meio de contato direto próximo e prolongado com indivíduos contaminados não tratados, pelas vias aéreas superiores - mucosa nasal e orofaringe (11). É considerada doença de baixa transmissibilidade e a suscetibilidade de um indivíduo contrair a hanseníase é variável envolvendo diversos fatores, tais como: contato próximo com paciente recém-diagnosticado (12); exposição a tatus (13); imunossupressão e imunodeficiência (14), e predisposição genética (15).

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória e investigação obrigatória em todo o país. Apresenta amplo espectro de manifestações clínicas e histopatológicas influenciadas grandemente pelos diferentes padrões de resposta imunológica individual frente à infecção (16,17). Os órgãos principalmente acometidos são pele, mucosas, nervos periféricos e sistema reticulo endotelial. Entretanto, também pode ocorrer acometimento dos ossos, visão, articulações, trato respiratório superior, testículos e glândulas adrenais. O período de incubação da hanseníase é longo variando de 2 a 7 anos, uma vez que o bacilo se desenvolve lentamente (18).

As lesões cutâneas mais comuns são: manchas esbranquiçadas ou avermelhadas, sem relevo; pápulas (lesões sólidas, com elevação superficial e circunscrita; infiltrações), tubérculos (lesões sólidas e elevadas semelhantes a caroços externos) e nódulos. Dentre os sinais e sintomas neurológicos estão as neurites, lesões decorrentes de inflamações dos nervos periféricos, que são causados tanto pela ação direta do bacilo nos nervos, como por uma resposta do organismo ao bacilo (11,19).

Atualmente existem dois sistemas de classificação da hanseníase amplamente aceitos e utilizados para nortear condutas e definir diagnóstico. A primeira é a classificação de Ridley Jopling, de 1966, baseada em manifestações clínicas, características histopatológicas e índice baciloscópico (IB), categorizando diferentes tipos de hanseníase ao longo de um espectro, com as formas polares e estáveis - tuberculoide (TT) e lepromatosa ou virchowiana (LL), e as formas instáveis

borderline, que apresentam variabilidade clínica e imunológica, divididas em *borderline* tuberculoide (BT), *borderline* *borderline* (BB) e *borderline* lepromatosa (BL) conforme observado na Figura 1 (17,19,20).

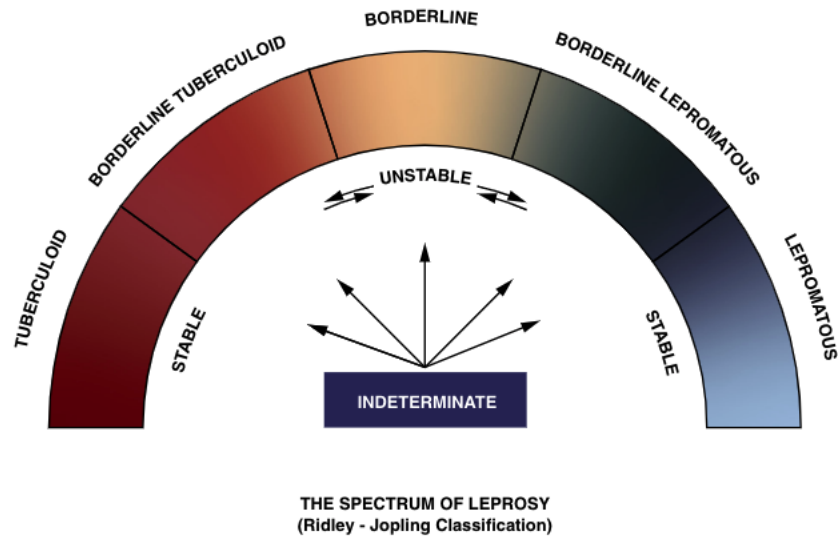


Figura 1. Espectro da hanseníase conforme classificação de Ridley e Jopling

Fonte: Alemu Belachew W, Naafs B. (19)

A segunda classificação é da OMS e leva em conta o número de lesões cutâneas e o índice baciloscópico. Os pacientes são classificados como hanseníase paucibacilar (PB) quando o número de lesões cutâneas é de 1 a 5, e como hanseníase multibacilar (MB) quando o número de lesões cutâneas é superior a 5, ou com baciloscopia positiva, independentemente do número de lesões cutâneas (4).

Em linhas gerais, as formas TT e BT são classificadas como PB, caracterizadas por pequeno número de lesões (manchas, máculas ou placas) hipopigmentadas, bem definidas, assimétricas com redução ou ausência de sensibilidade na área da lesão e perda de pelos. O comprometimento dos nervos pode ocorrer em áreas com ou sem lesão de pele. As outras formas são classificadas como MB, sendo que as interpolares instáveis BB e BL, quando não são devidamente tratadas, podem evoluir para a forma LL. Os pacientes com a forma BT apresentam características predominantemente tuberculoides com pequeno número de lesões localizadas, acompanhadas de perda de sensibilidade. De outra forma, os pacientes com hanseníase BL têm características similares à hanseníase LL com numerosas lesões simétricas, brilhantes e sensibilidade ligeiramente diminuída. Existe ainda a forma mediana BB caracterizada por lesões anulares assimétricas com perfurações típicas e sensibilidade moderadamente diminuída (16,17).

A hanseníase também pode ser classificada como indeterminada, geralmente compreende o estágio inicial da doença, identificando os pacientes que ainda não desenvolveram resposta imunológica celular e que, portanto, podem evoluir para a forma tuberculóide ou lepromatosa. Existe outra apresentação incomum da hanseníase, que acomete entre 5-15% dos pacientes, a forma denominada neurítica pura ou neural pura (NP), que é de difícil diagnóstico, especialmente

por não apresentar nenhuma manifestação cutânea. Ela se caracteriza pelo envolvimento assimétrico dos nervos periféricos e por déficit neural ou espessamento dos nervos periféricos. Os pacientes podem apresentar parestesia ou anestesia, dor neuropática ou uma mudança na força muscular (16,17,21).

Os pacientes da forma TT apresentam alta resistência, com resposta imunológica celular robusta, geralmente na análise histopatológica apresentam único granuloma bem definido ou pequeno número de lesões com perda da sensibilidade, espessamento de nervos, poucos ou nenhum bacilo detectável. As formas interpolares BT, BB e BL são estados clínicos e imunologicamente instáveis, onde se enquadram a grande maioria dos pacientes com hanseníase. No final do espectro, os pacientes com a forma clínica LL apresentam alta susceptibilidade, com resposta imune deficiente e aparente estado de anergia ao bacilo, sendo incapaz de controlar sua replicação, favorecendo a disseminação bacilar hematogênica em grandes proporções com lesões em múltiplos órgãos, com importante comprometimento sistêmico. São observadas numerosas lesões infiltradas, eritematosas, eritemato-acastanhadas, brilhantes, mal definidas, distribuídas simetricamente, perda de pêlos superciliares (madarose) que trazem um aspecto peculiar denominado “fácies leonina” (16,22).

Outra manifestação clínica importante são as complicações oftalmológicas, que trazem impacto significativo no autocuidado dos pacientes. Essas complicações ocorrem como resultado de dano direto aos nervos oftálmicos e faciais; e por invasão bacilar na câmara anterior do olho. Estimativas apontam que o comprometimento visual ocorre em 70% a 75% de pacientes com hanseníase e acarreta perda de visão em 5%. Dentre as complicações oftalmológicas mais significativas estão o lagofalmo que consiste na incapacidade de fechamento palpebral completo, a ceratite de exposição, a catarata e a atrofia da íris. Com a introdução da poliquimioterapia para hanseníase o comprometimento visual tem sido menos frequente. Os pacientes com as formas BL e LL parecem ter maiores chances de desenvolver essas complicações comparados às formas TT, BT e BB (17).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da hanseníase consiste no uso da poliquimioterapia (PQT), integralmente fornecida pelo Ministério da Saúde e composta pelos seguintes medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina, medicamentos orais administrados de forma supervisionada e periódica pelas equipes das unidades básicas de saúde. A dose dos medicamentos é ajustada de acordo com a idade do paciente e são disponíveis esquemas terapêuticos alternativos em caso de intolerância ou resistência medicamentosa, tão logo iniciado o tratamento a transmissão da doença é interrompida. O tratamento adequado e contínuo, sem interrupções, favorece o rompimento da cadeia epidemiológica da doença (18).

4.3 Diagnóstico

Até o momento não existe nenhum teste que seja suficientemente acurado para o diagnóstico da hanseníase, uma vez que existem amplas variações da forma clínica, que impactam diretamente na capacidade diagnóstica de cada exame. Ademais, não existem testes para diagnosticar casos assintomáticos ou para prever a progressão da doença em indivíduos expostos, representando um grande desafio para o controle da doença. Desse modo, a confirmação do caso tem sido feita com base na combinação de avaliação clínica dermatoneurológica e baciloscópica, quando disponível. A detecção precoce dos casos e o tratamento oportuno e adequado são essenciais para a interrupção da cadeia de transmissão da doença.

A proposta é a inclusão do teste rápido em linha com a baciloscopia e o PCR conforme fluxo apresentado na Figura 2.

TESTES LABORATORIAIS PARA USO EM CONTATOS DE PESSOA ACOMETIDA POR HANSENÍASE

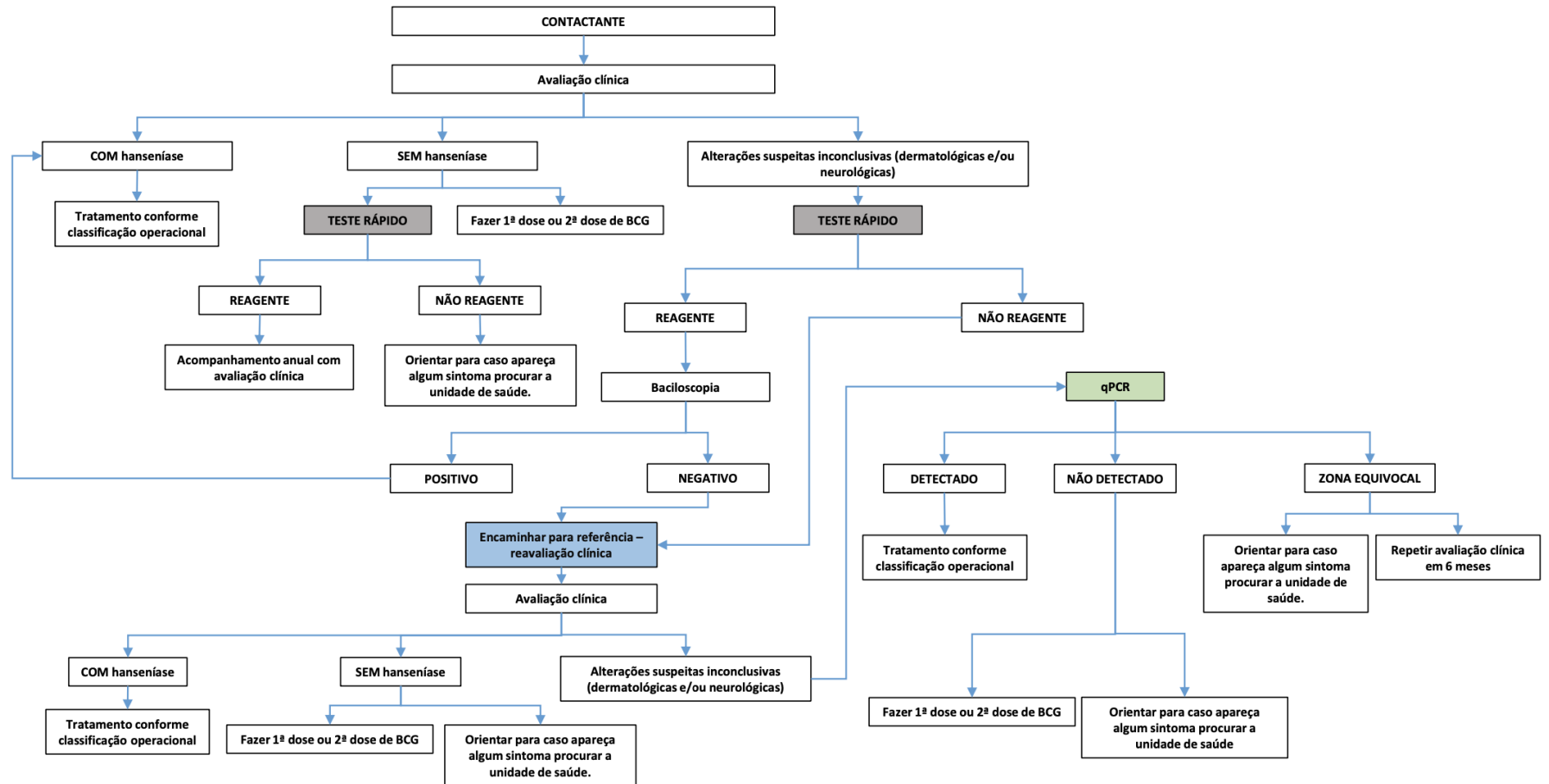


Figura 2. Fluxograma de acompanhamento dos contactantes dos casos de hanseníase

Fonte: CGDE/DCCI/SVS

4.3.1 Clínico-epidemiológico

O diagnóstico clínico baseado em avaliação dermatoneurológica é considerado o padrão-ouro na identificação de casos de hanseníase. Os sinais cardinais conhecidos há mais de cem anos e utilizados amplamente no diagnóstico da doença são: perda de sensibilidade em uma lesão de pele; espessamento de nervo periférico e esfregaços de pele positivos. A presença dos três sinais cardinais tem sensibilidade elevada, em torno de 97% (23). Em países endêmicos o achado de apenas um dos sinais cardinais já é suficiente para o diagnóstico. Em regiões não endêmicas, o diagnóstico é feito quando o paciente apresenta dois desses sinais (24).

Em geral, o diagnóstico deve ser feito precocemente por avaliação minuciosa de lesões cutâneas e avaliação de sensibilidade por meio de palpação de nervos, avaliação funcional sensitiva, motora e autonômica. Os nervos atingidos podem ser: cutâneos, subcutâneos, localizados próximos às manchas cutâneas ou troncos nervosos. Essencialmente os nervos auriculares posteriores, ulnar, radial, mediano, os nervos poplíteo lateral e tibial posterior devem ser avaliados quanto à espessura, consistência e sensibilidade. A perda de sensibilidade é testada com um pedaço de algodão e as lesões são testadas pelo toque (19,20).

Para um diagnóstico clínico mais assertivo é fundamental o conhecimento quanto ao espectro da patologia, permitindo relacionar o curso da doença com a extensão do envolvimento neural, característico de cada forma clínica da hanseníase. O diagnóstico incorreto tem impacto no tratamento, provocando sub ou sobretratamento podendo potencializar recidivas e episódios reacionais imunomediados. Apesar do cunho prático da avaliação da OMS na classificação dos casos, alguns relatórios revelaram que até 30% dos pacientes podem ser classificados erroneamente como PB sendo, portanto, subtratados (23,25).

O diagnóstico clínico é relativamente simples, mas requer a disponibilidade de profissionais com habilidade técnica para diferenciar lesões cutâneas e avaliar o envolvimento dos nervos. Isso envolve treinamento, supervisão, monitoramento das equipes de atenção básica e atualização constante. Contudo, infelizmente ainda é dada pouca atenção à hanseníase na formação curricular médica, sendo mais um aspecto desfavorável ao seu controle (6,19).

4.3.2 Laboratorial específico

A baciloscopia e a histopatologia (biópsia) fazem parte do pequeno grupo de exames laboratoriais utilizados na rotina para auxiliar no diagnóstico da hanseníase, descritos brevemente abaixo:

Baciloscopia

É um exame complementar ao diagnóstico clínico, que avalia a carga bacilar, detectando a presença de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) em esfregaços de linfa e em biópsias de lesões de pele. Está indicada em caso de dúvida na classificação para instituição do tratamento, no diagnóstico diferencial com outras doenças dermatológicas e em casos

suspeitos de recidiva. O *M. leprae* pode ser encontrado na microscopia de raspados de tecido dérmico de qualquer lesão suspeita, lóbulos da orelha ou dos cotovelos. (26).

O material é corado pela técnica de *Ziehl-Neelsen* a frio, preservando as condições morfotintoriais do bacilo. A baciloscopia apresenta baixa sensibilidade na detecção de PB, quando realizada corretamente, tem alta especificidade. Sua realização é importante pois identifica os pacientes MB, grupo com maior potencial de transmissibilidade, maior risco de recidiva e de evolução para quadros reacionais. O IB expressa a carga bacilar e relata o número de bacilos por campo em escala logarítmica variando de 0 a +6 (26,27).

Um aspecto importante a ser enfatizado é que a baciloscopia é um exame dependente da habilidade do operador, portanto resultados negativos em pacientes MB podem ocorrer devido a falhas na coleta, coloração, leitura ou até mesmo pela ausência do bacilo nos sítios de coleta, já que ainda existem dificuldades quanto à padronização do procedimento. A quantidade de tecido utilizado, a espessura do esfregaço e a profundidade do corte podem influenciar no resultado do teste. Isso justifica a importância da disponibilidade de profissionais capacitados e de materiais adequados para a realização do procedimento, uma vez que o acesso ao exame ainda é limitado, configurando uma barreira a ser superada. Ademais, trata-se de um teste relativamente invasivo e doloroso (3,26,28).

Exame histopatológico (Biópsia)

O exame histopatológico é empregado em casos que persistem indefinidos mesmo após a avaliação clínica e laboratorial de rotina. É utilizado no diagnóstico diferencial da hanseníase com outras doenças granulomatosas com acometimento neural. Amostras de biópsia de pele são retiradas das margens principais das lesões mais ativas e recentes. É realizada a extração de toda a espessura da derme e pelo menos de uma porção do tecido subcutâneo, o tecido biopsiado é tingido por meio da técnica Fite-Faraco. As lesões são examinadas quanto ao tipo, extensão e características do infiltrado, assim como é realizada pesquisa da presença do bacilo (17).

Os resultados do exame histopatológico de lesões de pele dos pacientes infectados também diferem de acordo com a classificação da doença. Em geral não são observados bacilos no pólo tuberculoide, sendo encontrados granulomas compostos por células epitelioides, células gigantes de Langerhans e célula linfocítica, comumente com envolvimento de nervos. Mesmo quando o resultado da pesquisa por bacilos é negativo, o laudo é sugestivo para hanseníase quando são observados sinais de agressão aos filetes nervosos. Casos sugestivos da apresentação lepromatosa, revelam um infiltrado inflamatório com histiocíticos mais desorganizados e difusos, agregados com células repletas de bacilos e perda de estruturas anexiais. Ademais, nos casos LL a morfologia dos nervos dérmicos, ao contrário da forma tuberculoide, é bem preservada inicialmente, mas à medida que a doença progride pode se tornar fibrótica (11,17).

A especificidade diagnóstica do exame histopatológico varia entre 70% a 72%, entretanto a sensibilidade é mais baixa, variando de 49% a 70% (27). Um estudo revelou que a avaliação histopatológica confirmou o diagnóstico em 71%

dos pacientes analisados (29). Embora o exame histopatológico não seja considerado uma investigação obrigatória pela OMS, trata-se de uma importante ferramenta auxiliar no diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento. As características histopatológicas podem ser extremamente úteis na classificação do tipo de hanseníase e na identificação e caracterização de fenômenos reacionais (27).

4.3.3 Laboratorial complementar

Testes sorológicos

Os primeiros testes sorológicos foram descritos na década de 1980 com a descoberta do antígeno glicolípido-fenólico 1 (PGL-1), antígeno imunogênico específico para o *M. leprae*. Desde então vários testes foram desenvolvidos para a detecção de anticorpos anti PGL-I: *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA, teste de hemaglutinação passiva (PHA), teste de aglutinação com partícula de gelatina (MLPA), dipstick e teste rápido de fluxo lateral. A sorologia anti PGL-I é altamente específica e a presença de anticorpos séricos se correlaciona com o IB dos pacientes MB (30).

O PGL-1 é o principal glicolípido antigênico do bacilo de hansen, e leva a detecção dos anticorpos IgG e IgM anti-PGL-1, sendo o parâmetro sorológico mais padronizado e avaliado na hanseníase. Os títulos de IgM se relacionam com a atividade da doença. A presença desses anticorpos reflete a carga bacilar e, por conseguinte, a presença de infecção subclínica ou doença. Estudos têm demonstrado que os pacientes acometidos pela forma LL apresentam altos níveis do anticorpo IgM anti-PGL-1, e ao contrário, os pacientes do pólo tuberculoide apresentam níveis muito baixos de detecção. Os testes sorológicos são úteis no monitoramento da eficácia da terapia; como marcadores de recidiva da doença; para identificar contactantes saudáveis - grupo em maior risco de contrair a doença e na classificação de pacientes para fins de tratamento (30,31).

A detecção de anticorpos IgM anti-PGL-I não pode ser utilizada como um teste de diagnóstico, pois ele não faz a definição de casos, mas pode ser utilizado como diagnóstico complementar combinando seus resultados com outros dados clínicos e diagnósticos. A detecção destes anticorpos é particularmente útil no diagnóstico de hanseníase MB; o nível de anticorpos em pacientes PB pode ser muito baixo ou indetectável (30).

Dentre os testes sorológicos disponíveis, o ML FLOW tem sido considerado o teste mais rápido e facilmente aplicável, foi desenvolvido em 2003, é um teste imunocromatográfico que detecta anticorpos IgM contra o antígeno PGL-I do *Mycobacterium leprae*, em amostras de soro humano ou sangue total, é um teste rápido, de uso individual, de fácil execução, que pode ser usado diretamente pelos profissionais de saúde não necessitando de equipamentos laboratoriais. Os reagentes são altamente estáveis e podem ser armazenados em temperatura ambiente (32).

Seu uso compreende apenas uma etapa, utilizando o ouro coloidal. A presença do antígeno PGL-1 imobilizado, forma uma linha discreta numa membrana porosa de nitrocelulose, localizada na zona de teste. Resultados positivos sugerem a presença de infecção MB e, portanto, podem ser usados para classificação dos pacientes (32). A classificação correta favorece a determinação do tratamento ideal, tornando o controle da hanseníase mais efetivo.

Uma questão importante é que resultados positivos em indivíduos saudáveis podem variar significativamente de acordo com o nível de endemicidade da doença na região onde o teste foi utilizado, ou seja, o teste ML FLOW, aplicado em indivíduos sadios de área endêmica para hanseníase, pode apresentar positividade indicando provável infecção subclínica, enquanto indivíduos testados de área não endêmica apresentam resultado negativo. Os resultados positivos em pacientes com infecção subclínica, são falso positivos, e nesses casos reduzem a especificidade do teste. O teste tem limitada sensibilidade em pacientes PB, justamente porque estes dificilmente produzem anticorpos, uma vez que apresentam resposta imunológica eficiente. Além disso, esses pacientes têm maior resposta imunológica celular do que humoral (32,33). A identificação de anticorpos para PGL-I em contactantes de pacientes com hanseníase pode levar à detecção precoce da doença e, em última análise, o controle da transmissão.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O desafio de identificar os bacilos em lesões paucibacilares, em contactantes domiciliares de pacientes com hanseníase ou em infecções subclínicas começou a ser superado com o desenvolvimento da técnica de reação em cadeia polimerase - PCR. Em linhas gerais, a técnica consiste na extração, amplificação e identificação de DNA do *M. leprae* em amostras clínicas extraídas de pele, nervos, sangue periférico e em vários tipos diferentes de amostras, como urina, raspados orais ou nasais e lesões oculares (34). A detecção do material genético do *M. leprae* em casos de difícil diagnóstico como em pacientes com baciloscopia negativa ou histopatologia inconclusiva por meio da PCR, surgiu como a possibilidade de um método promissor no alcance do diagnóstico correto com a possibilidade de identificar a doença precocemente.

Um dos primeiros estudos baseados na técnica do PCR foi realizado no início da década de 1990 por Williams e colegas, quando estabeleceram o procedimento para detectar o DNA de *M. leprae* em tecidos de pacientes infectados (35). Com a técnica, a detecção de um baixo número de microrganismos tornou-se possível amplificando seletivamente genes microbianos específicos ou fragmentos de DNA (36). O método possibilita aumentar concentrações extremamente baixas de uma sequência genética específica, aumentando consequentemente a detecção da sequência alvo, de forma direta por eletroforese em gel de agarose ou indiretamente por hibridização de sequências complementares de DNA marcadas por sonda (35).

A escolha do alvo genético certo favorece uma importante melhoria na sensibilidade, por meio da identificação de sequências genéticas repetitivas, como a *specific repetitive element* - RLEP. No entanto, a especificidade é menor e por isso a elevada sensibilidade deve ser interpretada com cautela, uma vez que sequências homólogas podem estar presentes em outras espécies de *Mycobacterium* que não foram minuciosamente investigadas, gerando resultados falsos positivos (37,38).

É digno de nota que o diagnóstico baseado em PCR pode apresentar falha em casos de hanseníase confirmados por avaliação clínica ou laboratorial, provavelmente devido à variabilidade das formas clínicas, desse modo a redução de quantidades de *M. leprae* entre pacientes paucibacilares refletem a necessidade de otimizar ainda mais os métodos moleculares (36,38).

Há mais de 20 anos técnicas de PCR convencionais têm sido desenvolvidas para amplificar diferentes alvos do *M. leprae*. Na prática clínica a aplicação do método tem se limitado a ambientes de pesquisa, principalmente com o desenvolvimento da técnica de PCR em tempo real (qPCR) que melhorou a identificação do bacilo com aumento da sensibilidade e especificidade, sendo uma ferramenta robusta para o reconhecimento de micobactérias em situações clínicas selecionadas com resultados simultâneos de amplificação e detecção, substituindo a técnica convencional (38).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Teste de Biologia Molecular
Princípio do teste/método diagnóstico/procedimento	Molecular, qPCR - Reação em Cadeia Polimerase em tempo real permite detecção de marcadores específicos do material genético de <i>Mycobacterium leprae</i> . Teste qualitativo (atesta presença ou ausência do alvo na amostra)
Nome comercial	KIT NAT Hanseníase
Apresentação	Módulo de amplificação para a detecção de 31 amostras em triplicata: Controle Positivo em reação única e controle negativo em duplicata; 01 frasco com 1100 µL de Água RNase Free; 01 frasco com 900 µL de Mistura de PCR; 01 frasco com 110 µL de OligoMix; 01 frasco com 20 µL de Controle Negativo; 01 frasco com 20 µL de Controle Positivo.
Fabricante	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DO PARANÁ – IBMP CNPJ: 03.585.986/0001-05
Registro na Anvisa	nº 80780040007 - válido: 24/05/2031
Indicação	Detecção qualitativa de material genético de <i>Mycobacterium leprae</i> em DNA total como auxiliar e/ou confirmar o diagnóstico clínico de Hanseníase.
Parâmetro mensurado	DNA total extraído de biópsia de pele ou nervos. 2-6 mm de amostra coletada por punch - conservar em etanol 70% e armazenar a -20°C até o momento da extração de DNA.
Padrão ouro	Avaliação clínica, dermatoneurológica.
Limite de detecção	O limite de detecção calculado com 95% de probabilidade (LOD95) para o KIT BIOMOL Hanseníase é aproximadamente 3.800 fg/µL para 16S e 55 fg/µL para RLEP. Para fins de testes no controle de qualidade, os limites de detecção obtidos utilizando o controle sintético para 16S e RLEP foram, respectivamente, 204 e 194,5 cópias/reação.

Descrição do resultado	16SrRNA < 35,5 e RLEP < 34,5 = Positiva para DNA de <i>M. leprae</i> 16SrRNA < 35,5 e RLEP ≥ 34,5 = Negativa para DNA de <i>M. leprae</i> 16SrRNA ≥ 35,5 e RLEP < 34,5 = Equivocal 16SrRNA ≥ 35,5 e RLEP ≥ 34,5 = Negativa para DNA de <i>M. leprae</i>
Equipamento	<ul style="list-style-type: none"> Equipamento - 7500 Real-Time PCR (<i>Applied Biosystems</i>) Kit DNeasy Blood & Tissue Kit (<i>Qiagen</i>) validado para a extração do DNA.
Preço proposto demandante	R\$ 97,00 cada módulo de amplificação para a detecção de 31 amostras em triplicata.

Fonte: Manual do fabricante

Condições de manuseio e transporte:

- transportar em gelo seco e armazenar entre -30 e -15°C;
- produto de uso único;
- não reaproveitar sobras de reagentes.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço proposto para incorporação

Teste	Apresentação	Valor consultado do teste	Valor praticado em compras públicas
Kit Nat (qPCR)	Módulo de amplificação para a detecção de 31 amostras em triplicata.	R\$97,00	Não encontrado registro no BPS – Banco de Preços

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A hanseníase faz parte do grupo de doenças negligenciadas e sendo assim tem forte relação com a pobreza e a manutenção de desigualdades. Para que o Brasil, 2º país no mundo em número absoluto de casos de hanseníase, se alinhe a estratégia global da OMS, no propósito da interrupção da transmissão e alcance zero de casos autóctones, é fundamental a avaliação e o investimento em novas tecnologias que possibilitem a detecção precoce dos casos. O diagnóstico tardio ainda é muito prevalente, especialmente devido à prevalência oculta, resultante dos casos não diagnosticados da doença no país. O pequeno número de sintomas no início da doença pode contribuir para erros no diagnóstico ou para o subdiagnóstico. O diagnóstico tardio traz consequente aumento de deformidades e incapacidades, que poderiam ser evitados com a instituição do tratamento adequado. Diagnóstico precoce e instituição da poliquimioterapia são elementos chave na estratégia de controle da doença.

Diante do exposto e das fragilidades diagnósticas dos métodos disponíveis, é de total relevância a inclusão de ferramentas que possam complementar e ampliar a acurácia diagnóstica da hanseníase, uma vez que não se dispõe de exames com sensibilidade e especificidade elevada para os casos PB e MB.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

7.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências de acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de biologia molecular (qPCR) para a detecção de marcadores específicos do material genético de *Mycobacterium leprae* em amostras de biópsia de pele ou de nervos, sob a perspectiva do SUS.

A pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICO (Quadro 3), contribuiu para a elaboração da estratégia de busca utilizada para identificação de estudos nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via Pubmed) e EMBASE.

Quadro 3. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Contactantes de pacientes com hanseníase, portadores de lesões duvidosas
Intervenção (tecnologia)	Teste de biologia molecular para a detecção qualitativa de marcadores específicos do material genético de <i>Mycobacterium leprae</i> (qPCR – <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>) em biópsia de pele ou nervos.
Comparador	Diagnóstico clínico
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Diagnóstico incremental de casos de hanseníase
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de estudos de acurácia

Pergunta: O teste de biologia molecular para a detecção qualitativa do *Mycobacterium leprae* (qPCR – Reação em Cadeia Polimerase em tempo real) é acurado e custo-efetivo, para o diagnóstico de hanseníase em contactantes com lesões suspeitas, sob a perspectiva do SUS?

A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados e buscou estudos de acurácia ou revisões sistemáticas e meta-análises, sem restrição para data ou idioma (Quadro 4). Foram recuperados 811 artigos que após exclusão por duplicatas, título e resumo foram selecionadas quatro revisões sistemáticas para leitura completa de texto, com base nos critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: testes rápidos imunocromatográficos, dados de sensibilidade e especificidade (disponíveis ou calculáveis); estudos em português, espanhol ou inglês.

Critérios de exclusão: revisão narrativa, estudos *in vitro* e comparação entre técnicas.

Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados

Base	Estratégia	Resultado
MEDLINE (Pubmed) 28/09/2021	<p>("Leprosy"[MeSH Terms] OR "leprosy, multibacillary"[MeSH Terms] OR "leprosy, paucibacillary"[MeSH Terms] OR "leprosy, tuberculoid"[MeSH Terms] OR "leprosy, lepromatous"[MeSH Terms] OR "leprosy, borderline"[MeSH Terms] OR "Mycobacterium leprae"[MeSH Terms] OR ("Leprosy"[Title/Abstract] OR "Mycobacterium leprae"[Title/Abstract] OR "Hansen's Disease"[Title/Abstract] OR "Hansen Disease"[Title/Abstract] OR "Leprosies"[Title/Abstract] OR "Lepromatous"[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>("Polymerase Chain Reaction"[MeSH Terms] OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[MeSH Terms] OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction"[MeSH Terms] OR "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"[MeSH Terms] OR ("Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract] OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract] OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract] OR "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract] OR "PCR"[Title/Abstract] OR "qpcr"[Title/Abstract] OR "qrtpcr"[Title/Abstract] OR "qrt-pcr"[Title/Abstract] OR "reaction polymerase chain"[Title/Abstract] OR "reactions polymerase chain"[Title/Abstract] OR "rt pcr"[Title/Abstract] OR "rtpcr"[Title/Abstract] OR "rt pcr"[Title/Abstract] OR "rt pcr"[Title/Abstract] OR "RTqPCR"[Title/Abstract] OR "rtq-pcr"[Title/Abstract] OR "rt-qpcr"[Title/Abstract] OR "RTqPCR"[Title/Abstract] OR "rtrtpcr"[Title/Abstract] OR "rtrt-pcr"[Title/Abstract]))</p> <p>AND</p> <p>("sensitiv*" [Title/Abstract] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "diagnose"[Title/Abstract] OR "diagnosed"[Title/Abstract] OR "diagnoses"[Title/Abstract] OR "diagnosing"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "diagnostic"[Title/Abstract] OR "diagnosis"[MeSH Terms:noexp] OR ("diagnostic equipment"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnostic errors"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnostic imaging"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnostic services"[MeSH Terms:noexp]) OR "diagnosis, differential"[MeSH Terms:noexp] OR "diagnosis"[MeSH Subheading:noexp])</p>	410
EMBASE 28/09/2021	<p>'leprosy'/mj OR 'leprosy':ab,ti OR 'mycobacterium leprae':ab,ti OR 'hansen':ab,ti OR 'leproses':ab,ti OR 'lepromatous':ab,ti</p> <p>AND</p> <p>'diagnostic procedure'/mj OR 'sensitivity analysis'/syn OR 'diagnosis'/mj OR 'diagnostic accuracy'/syn OR 'diagnostic test'/syn OR 'diagnostic test accuracy study'/syn OR 'molecular diagnosis'/syn OR 'diagnostic approach route'/syn OR 'diagnosis':ab,ti OR 'diagnostic':ab,ti</p> <p>AND</p> <p>'polymerase chain reaction'/syn OR 'real time polymerase chain reaction'/syn OR 'real time reverse transcription polymerase chain reaction'/syn OR pcr:ti,ab,kw OR 'polymerase chain reaction':ti,ab,kw OR qpcr:ti,ab,kw OR qrtpcr:ti,ab,kw OR 'qrt pcr':ti,ab,kw OR 'reaction polymerase chain':ti,ab,kw OR 'reactions polymerase chain':ti,ab,kw OR rtpcr:ti,ab,kw OR 'rt pcr':ti,ab,kw OR 'rt-pcr'[title/abstract]:ti,ab,kw OR rtqpcr:ti,ab,kw OR 'rtq pcr':ti,ab,kw OR 'rt qpcr':ti,ab,kw OR rtpcr:ab,ti,kw OR rtrtpcr:ti,ab,kw OR 'rtrt pcr':ti,ab,kw</p> <p>AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)</p>	401

Em uma etapa final foram selecionadas as duas revisões sistemáticas mais recentes, de Torres et al. 2021 (39) e Gurung et al 2019 (40), dentre as quatro recuperadas. As duas revisões selecionadas para a análise mostraram baixa qualidade pela ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas (AMSTAR-2) conforme apresentado no Anexo 1.

Optamos, portanto, por selecionar os estudos primários destas duas revisões, que atenderam aos critérios de inclusão e responderam à pergunta de pesquisa, para sintetizá-los em uma nova sumarização. Para a análise do teste, optou-se por selecionar os estudos que avaliaram o PCR com base no alvo molecular RLEP, por sua maior especificidade dentre os demais alvos detectáveis no *Mycobacterium leprae* e com resultados fornecidos conforme a classificação operacional da doença, em paucibacilar e multibacilar.

Assim, foram incluídos cinco estudos primários para análise que avaliaram a acurácia do PCR como teste diagnóstico para a hanseníase seguindo os requisitos previamente citados.

7.2 Avaliação da qualidade da evidência

Os cinco estudos primários selecionados para análise qualitativa foram novamente avaliados por meio da ferramenta Quadas-2 (*Quality assessment of diagnostic accuracy studies - 2*), proposta para avaliação de estudos com testes diagnósticos, conforme sumário apresentado no Quadro 5.

Todos os estudos mostraram alto risco de viés no domínio de seleção de pacientes, ao considerar uma população com o diagnóstico de hanseníase já determinado, e com isso pode ter sido superestimada a acurácia do teste e sua aplicabilidade. Ressalta-se que os estudos incluíram como grupo controle indivíduos saudáveis em sua maioria, com apenas 37,5% apresentando lesões dermatológicas suspeitas, configurando um desenho de estudo caso-controle (Quadro 5).

Quadro 5. Avaliação da qualidade dos estudos de acurácia selecionados para análise

Estudos	Risco de Viés				Aplicabilidade do teste		
	Seleção Pacientes	Teste Índice	Padrão Referência	Fluxo Temporalidade	Seleção Pacientes	Teste Índice	Padrão Referência
Martinez, 2011 (38)							
Araújo, 2016 (41)							
Naaz, 2016 (42)							
Chaitanya, 2016 (43)							
Chaitanya, 2017 (44)							

Baixo Risco
 Alto Risco
 Risco Incerto

7.3 Descrição dos estudos incluídos

Apresentamos, a seguir, um sumário das revisões sistemáticas utilizadas como base para a extração dos dados primários.

Torres, 2021 (39)

Revisão sistemática que comparou a sensibilidade e a especificidade de diferentes métodos de diagnóstico da hanseníase, com busca pelos estudos em três bases eletrônicas de dados abrangendo publicações até janeiro de 2021.

Os trinta e seis estudos selecionados para a revisão, avaliavam quaisquer tipos de metodologia (genética, imunológica, etc), para o diagnóstico de hanseníase em humanos com base em outros critérios de elegibilidade por eles listados. Os autores realizaram meta-análises por subgrupos (tipo de teste), dada a heterogeneidade dos dados.

A análise do método de PCR foi feita com base em catorze estudos e identificou uma sensibilidade de 87,0% (IC 95%: 83,10 - 90,40) e especificidade 93,3% (IC 95%: 93,20 - 95,80) para os multibacilares. As razões de verossimilhança positiva e negativa foram 11,46 (IC 95%: 4,06 - 32,00) e 0,14 (IC 95%: 0,052 - 0,37), respectivamente. A análise dos

pacientes paucibacilares (apresentados em 12 estudos), mostrou uma sensibilidade de 47,50% (IC 95%: 41,10 - 54,00) e especificidade de 93,60% (IC 95%: 92,20 - 94,70).

Gurung, 2019 (40)

Revisão sistemática que se propôs sintetizar a acurácia dos testes de diagnóstico e sua capacidade para diferenciar a hanseníase em multibacilar e paucibacilar. Para isso levantaram a literatura nas bases de dados Embase, Medline e Global Health, até junho de 2017.

Resultados da RS para a análise do método de PCR, que utilizou dezessete estudos com PCR convencional e cinco com qPCR, obteve sensibilidade de 75,3% (IC 95%: 67.9-81.5) e especificidade de 94,5% (IC 95%: 91.4-96.5). A sensibilidade do qPCR foi de 78,5% (IC 95%: 61.9-89.2), com uma especificidade de 89,3% (IC 95%: 61.4-97.8), menor que o convencional. Estudos que usaram RLEP como alvo de PCR convencional mostraram maior especificidade (96,1%).

Os autores citam a baixa qualidade dos estudos primários, com 84,6% mostrando alto risco de viés no domínio seleção dos pacientes do QUADAS-2.

Os dados primários extraídos dos cinco estudos selecionados para síntese, se referem apenas aos testes com PCR e que buscaram como alvo o RLEP. A seguir resumidas as características de cada estudo e respectivos subgrupos (Quadro 6).

Quadro 6. Características dos estudos incluídos na meta-análise

Autor/Ano	População Intervenção*	População Controle	Paucibacilar (PB)		Multibacilar (MB)		Material análise	Método/Alvo	Observações
			S	E	S	E			
Chaitanya, 2017 (44)	220	44	60%	100%	80%	100%	Pele	PCR/RLEP	Controle – indivíduos com lesões dermatológicas em área de baixa endemicidade e não contactantes.
Naaz, 2016 (42)	169	15	40%	100%	62%	100%	Pele	PCR/RLEP	Controle – indivíduos com lesões dermatológicas
Chaitanya, 2016 (43)	180	6	61%	100%	64%	100%	Pele	PCR/RLEP	Controle – indivíduos saudáveis de área com baixa endemicidade e não contactantes.
Araújo, 2016 (41)	113	104	9%	46%	74%	46%	Pele	qPCR/RLEP	Controle – indivíduos saudáveis
Martinez, 2011 (38)	47	15	65%	73%	100%	73%	Pele	qPCR/RLEP	Controle - 10 com lesões dermatológicas e 5 saudáveis.

*População de pacientes diagnosticados com hanseníase; S= sensibilidade E= especificidade

A análise sumária da sensibilidade e especificidade foram calculadas, com base nos valores agregados obtidos nos estudos, por meio de uma meta-regressão utilizando o modelo bivariado de Reistma, 2005 (45). As medidas pontuais e os intervalos de confiança foram obtidos com ajuste do modelo bivariado.

Com isso os dados mostraram que a sensibilidade do teste de PCR para detecção da forma multibacilar de 72% (IC 95%: 0.62-0.80) foi maior que para a forma paucibacilar 45% (IC95%: 0.25-0.67), o que corrobora com a característica já conhecida do *Mycobacterium leprae*. Enquanto a especificidade se mostrou semelhante entre PB e MB 86% (IC 95%: 0.56 para 0.97) e 87% (IC95%: 0.54 para 0.97), respectivamente.

Os resultados aqui apresentados se mostram pouco homogêneos conforme se verifica na figura 3, a seguir.

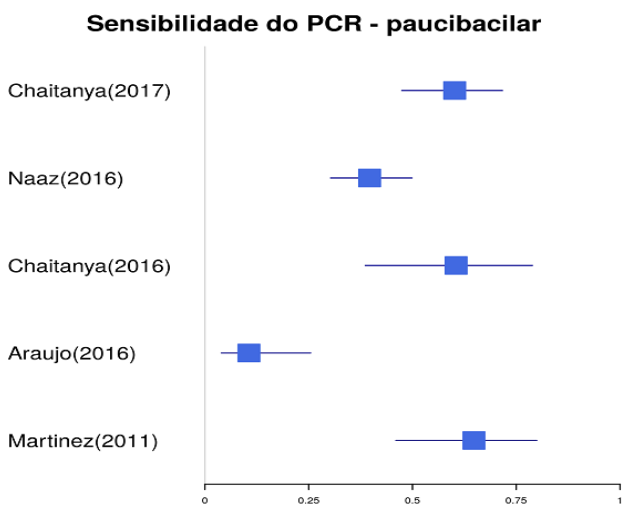


Figura 3. Gráfico de Floresta da sensibilidade do PCR para PB

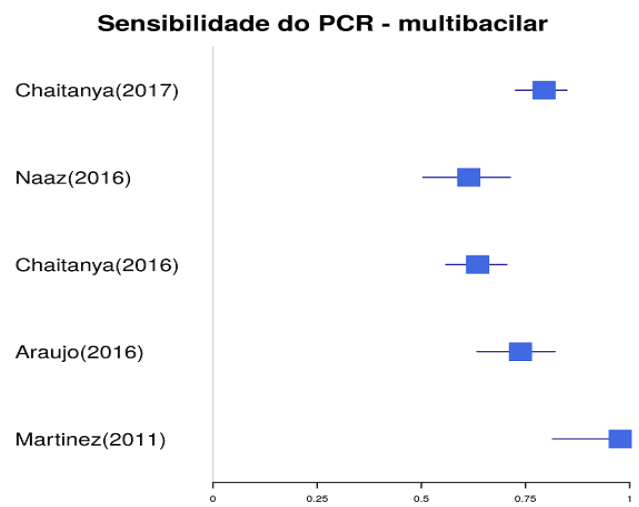


Figura 4. Gráfico de Floresta da sensibilidade do PCR para MB

7.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade geral das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*² considerando os dois grupos de MB e PB.

Pergunta: PCR em tempo real é acurado para diagnóstico de Hanseníase Paucibacilar em contactantes com lesão suspeita?

Bibliografia: Martinez, 2011; Araujo, 2016; Naaz, 2016; Chaitanya, 2016 e 2017

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delimitação do estudo	Certeza da Evidência					Efeito por 1.000 testados		Acurácia do Teste CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 10%	Probabilidade pré-teste de 15%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com Hanseníase)	5 estudos 165 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	45 (25 para 67)	68 (37 para 101)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Hanseníase)								55 (33 para 75)	82 (49 para 113)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem Hanseníase)	5 estudos 835 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	774 (502 para 871)	731 (474 para 823)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-positivos (Pacientes com Hanseníase incorretamente classificados)								126 (29 para 398)	119 (27 para 376)	

a. acurácia superestimada por viés de seleção (caso-controle)

² Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Pergunta: PCR em tempo real é acurado para diagnóstico de Hanseníase Multibacilar em contactantes com lesão suspeita?

Bibliografia: Martinez, 2011; Araujo, 2016; Naaz, 2016; Chaitanya, 2016 e 2017

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Certeza da Evidência					Efeito por 1.000 testados		Acurácia Teste CoE	
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 10%	Probabilidade pré-teste de 15%		
Verdadeiros-positivos (pacientes com Hanseníase)	5 estudos 165 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	72 (62 para 80)	107 (93 para 120)	⊕⊕⊕○ Moderada	
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Hanseníase)								28 (20 para 38)	43 (30 para 57)		
Verdadeiros-negativos (pacientes sem Hanseníase)	5 estudos 835 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	780 (486 para 876)	737 (459 para 827)		⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-positivos (Pacientes com Hanseníase incorretamente classificados)								120 (24 para 414)	113 (23 para 391)		

a. acurácia superestimada por viés de seleção (caso-controle)

Explicações

- Não há informação se os resultados do teste de referência foram interpretados sem conhecimento dos resultados da condição clínica prévia do paciente, pois o exame era interpretado minutos depois da coleta.
- Resultados apresentam grande heterogeneidade na estimativa pontual e não há sobreposição de intervalo de confiança.
- Ampla intervalo de confiança
- Embora possa apresentar um número de falsos negativos, sendo pacientes suspeitos, ainda passarão por outros clínicos especialistas. Há pouca influência no resultado.

7.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A proposta do demandante estima que a tecnologia seja utilizada nas fases iniciais do diagnóstico da hanseníase, subsidiando a detecção precoce em casos de suspeita da doença ou para os seus contactantes. Importante que seja avaliada tanto a logística, quanto os custos com sua implementação, uma vez que esta é uma tecnologia que demanda expertise técnica em biologia molecular e infraestrutura.

A detecção do material genético do *M. leprae* tem sido uma promessa na busca por maiores índices de detecção dos casos de hanseníase. Ressalta-se a baixa qualidade dos estudos de acurácia com a tecnologia estudada.

M. leprae-specific repetitive element (RLEP), como alvo para detecção com o PCR foi avaliado nesse parecer, mantendo-se com sensibilidade de 45% para identificação de paucibacilares e 72% para multibacilares.

Persiste a necessidade de diagnósticos precoces da doença, com testes que possam complementar ou substituir a baciloscopia, devido à sua baixa sensibilidade e rejeição por parte dos pacientes. O principal objetivo da produção de novos métodos para a detecção de casos de hanseníase é o de alcançar a redução da transmissibilidade e consequentes morbidades associadas à doença.

Não há dados sobre desfechos relatados por pacientes relacionados ao uso do teste, embora seja factível prever que reduzindo o número de pacientes sem diagnóstico, as lesões incapacitantes sejam reduzidas, e exista com isso ganho em qualidade de vida.

A proposta da inserção do PCR como um teste complementar no diagnóstico da hanseníase, seguindo o fluxograma proposto pela SVS será avaliada no modelo econômico deste parecer.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação de custo-efetividade

A análise econômica foi realizada através de um modelo do tipo árvore de decisão. Foram elaborados quatro cenários, dois com análise de apenas um teste, baciloscopia (Figura 3) ou PCR (Figura 4), e dois cenários com testes sequenciais. No primeiro, casos suspeitos de hanseníase seriam testados com teste rápido seguido de baciloscopia caso o teste rápido fosse positivo. Teste rápido negativo significava interrupção da pesquisa (Figura 5). Por último, foi testado o uso sequencial de teste rápido, seguido de baciloscopia nos casos positivos ou seguido de PCR nos casos de teste rápido negativo ou baciloscopia negativa (Figura 8).

O cenário com baciloscopia em todos os suspeitos, seguido de PCR nos casos negativos, se inserido no modelo ficaria como a estratégia mais custo-efetiva, porém, optou-se por não considerar essa estratégia no modelo devido sua inviabilidade clínica. A baciloscopia como triagem é dolorosa e não está disponível amplamente na atenção primária. Considerar que todos os pacientes fariam a baciloscopia não é razoável e limitaria o objetivo final que é reduzir o número de pacientes subdiagnosticados com hanseníase.

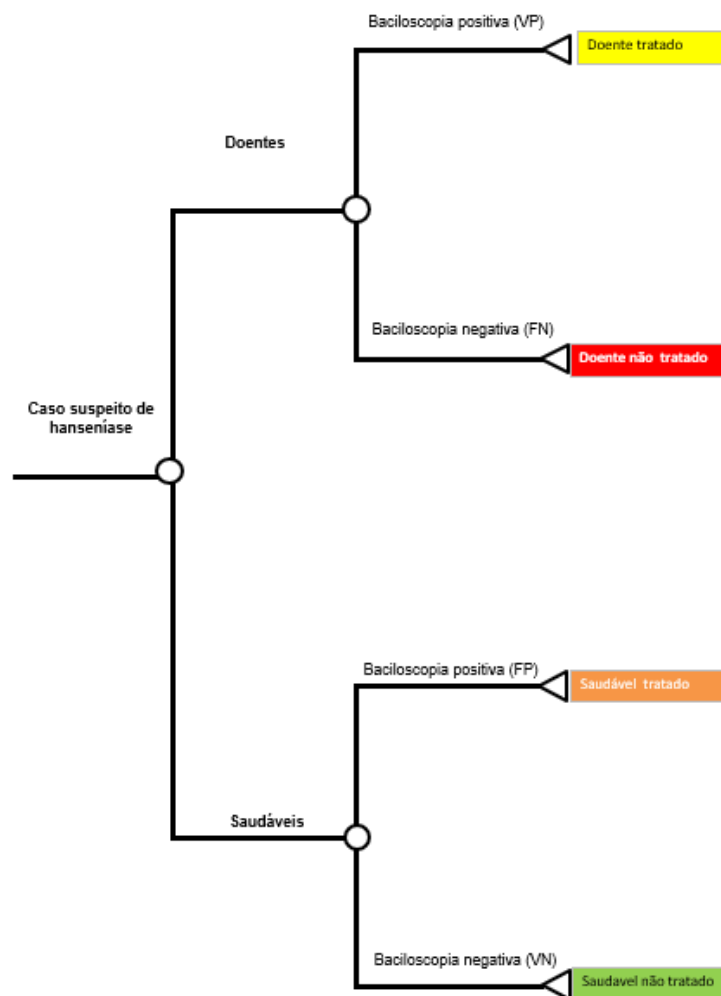


Figura 3. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com baciloscopia

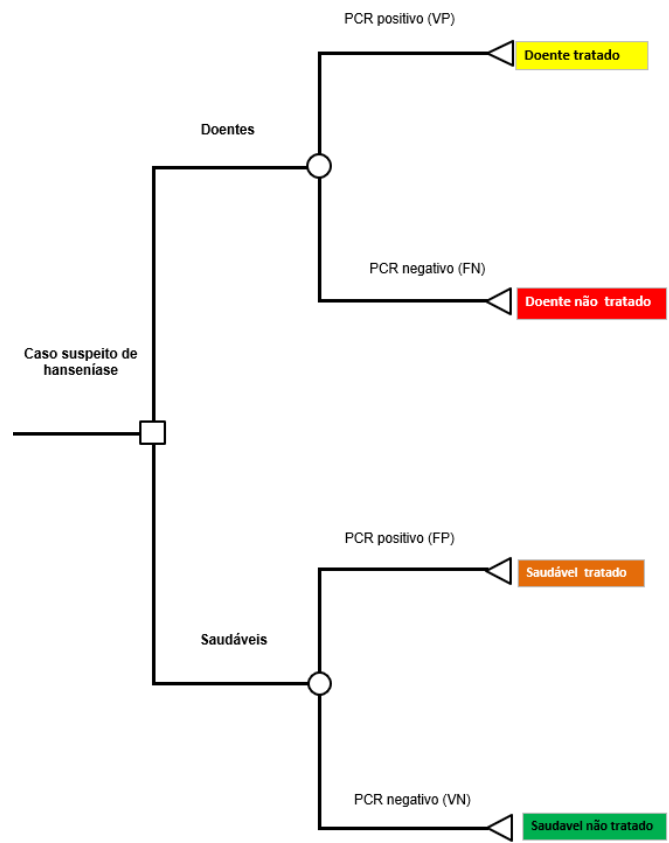


Figura 4. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com PCR

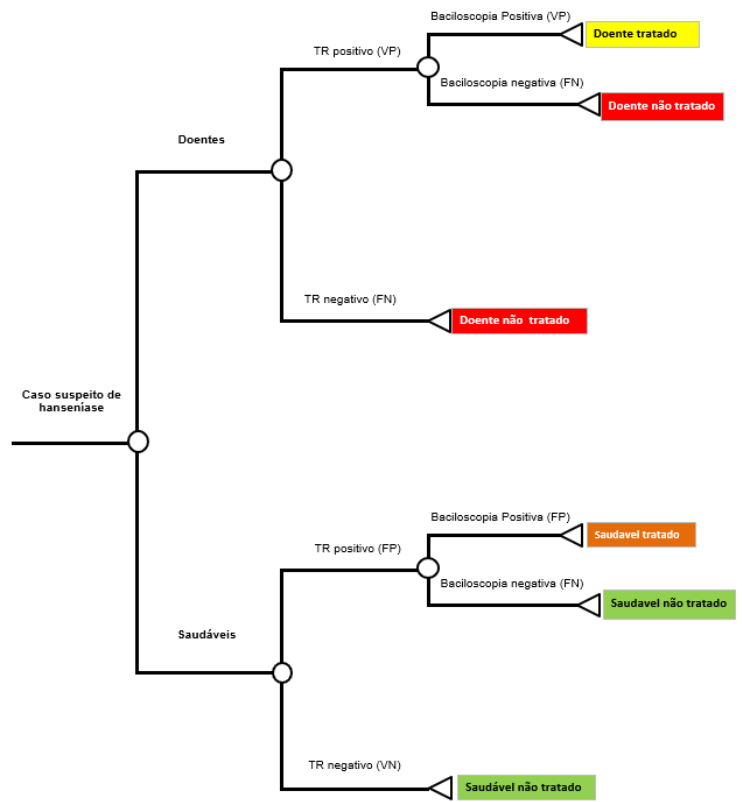


Figura 5. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia

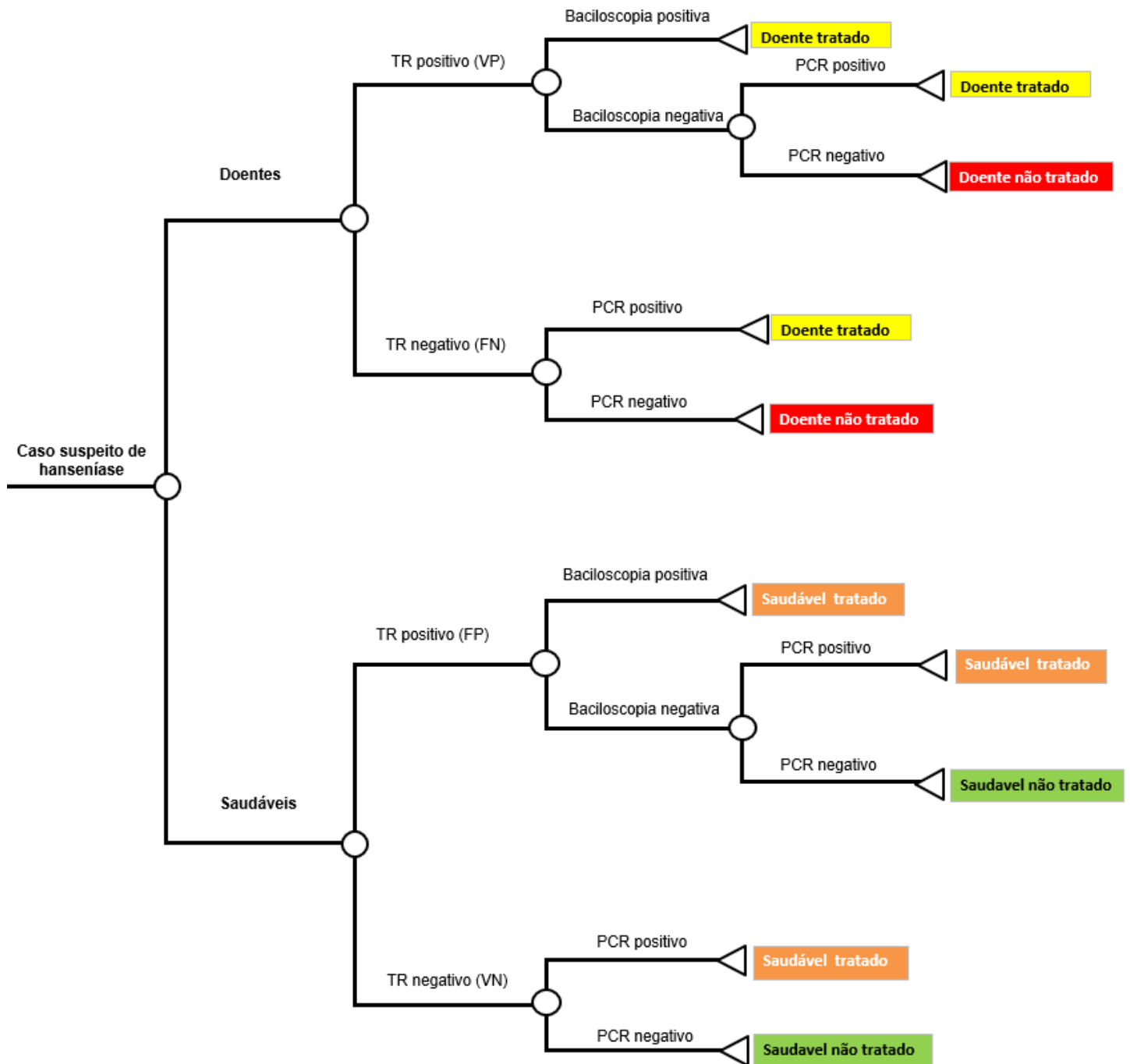


Figura 6. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia e PCR

Os parâmetros avaliados, limites utilizados na análise de sensibilidade determinística e o tipo de distribuição utilizado na análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros do modelo de testes diagnósticos em hanseníase

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Função de Distribuição de probabilidade utilizada (Escolha)
Baciloscopia Sensibilidade Paucibacilar	25,00%	0,00%	50,00%	Beta
Baciloscopia Especificidade Paucibacilar	100,00%	100,00%	100,00%	Beta
Baciloscopia Sensibilidade Multibacilar	62,00%	30,00%	80,00%	Beta
Baciloscopia Especificidade Multibacilar	100,00%	100,00%	100,00%	Beta
Teste rápido Sensibilidade Paucibacilar	23,30%	13,20%	37,60%	Beta
Teste rápido Especificidade Paucibacilar	91,50%	81,60%	96,30%	Beta
Teste rápido Sensibilidade Multibacilar	81,80%	61,70%	92,60%	Beta
Teste rápido Especificidade Multibacilar	89,10%	84,50%	92,50%	Beta
PCR Sensibilidade Paucibacilar	57,00%	41,10%	70,00%	Beta
PCR Especificidade Paucibacilar	90,00%	85,00%	95,00%	Beta
PCR Sensibilidade Multibacilar	80,00%	70,00%	90,00%	Beta
PCR Especificidade Multibacilar	95,00%	90,00%	100,00%	Beta
Percentual de pacientes não diagnosticados clinicamente	60,00%	50,00%	70,00%	Beta
Prevalência	15,00%	2,00%	20,00%	Beta
Total de multibacilares	70,00%	50,00%	90,00%	Beta
Custo Teste rápido (R\$)	24,00	19,20	28,80	Gamma
Custo PCR (R\$)	131,00	104,80	157,20	Gamma
Fator de correção da tabela SIGTAP	2,80	1,00	4,00	Gamma
Custo Baciloscopia (R\$)	11,76	11,76	11,76	Nenhuma
Número de casos no Brasil	28.660			Nenhuma

Os valores de sensibilidade e especificidade, prevalência, percentual de pacientes não diagnosticados clinicamente e percentual de multibacilares foram obtidos por meio de revisão sistemática da literatura, os valores agregados da sensibilidade e especificidade foram calculados utilizando o modelo bivariado de Reitsma et al, a partir do ajuste do modelo foram estimados as medidas pontuais e os intervalos de confiança. Esses valores foram revisados por um painel de especialistas listados no Anexo 2 no intuito de tornar as análises mais adequadas ao cenário do fluxograma e à realidade brasileira.

Os custos da baciloscopia foram obtidos pelo SIGTAP e corrigidos pelo fator 2,8, com intenção de ajustar a tabela SIGTAP, limitada às despesas federais, ao total das despesas no SUS. O custo do teste rápido foi obtido com a DASA (diagnósticos da América) e o custo do PCR representa o custo do Kit NAT Hanseníase (R\$ 97,00) somado aos custos do kit de extração de DNA (R\$ 24,00) e insumos (R\$ 10,00) obtidos na Nota Técnica da SVS.

Os resultados foram sumarizados de acordo com o número de testes falso negativos, ou seja, pelo número de pacientes doentes não diagnosticados. A cada 100 casos suspeitos, foi estimado que não seriam diagnosticados pacientes com hanseníase na seguinte proporção: 7,33 com baciloscopia, 9,39 com teste rápido seguido de baciloscopia, 2,85 com teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR e 4,04 com PCR. Como o objetivo é reduzir o máximo possível de doentes não diagnosticados, a estratégia mais eficaz é a do teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR. A TR seguida de baciloscopia foi dominada pela baciloscopia pois é mais cara e tem mais falsos negativos. A estratégia com uso apenas do PCR foi dominada pela estratégia do teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR pois é mais cara e tem mais falsos negativos (Tabela 2). Estimou-se que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para o ganho de um diagnóstico incremental de hanseníase seria de R\$ 2.977,52.

Tabela 2. Resultados dos custos e número de diagnósticos incrementais obtidos com diferentes estratégias diagnósticas para hanseníase

	Custos em 100		Falsos negativos em 100	Custo incremental		Diagnósticos incrementais	RCEI
Baciloscopia	R\$	1.176,00	7,33	NA			NA
TR+B	R\$	2.615,10	9,39	R\$	1.439,10		Dominado
TR+B+PCR	R\$	14.510,85	2,85	R\$	13.334,85	4,48	R\$ 2.977,52
PCR	R\$	13.100,00	4,04	R\$	131.000,00		Dominado

B: baciloscopia; NA: não se aplica; PCR: teste de *polymerase chain reaction*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TR: teste rápido.

Na análise de sensibilidade determinística, a variável com maior impacto na estimativa do RCEI foi a prevalência de hanseníase entre os casos suspeitos conforme o diagrama de tornado apresentado na Figura 7.

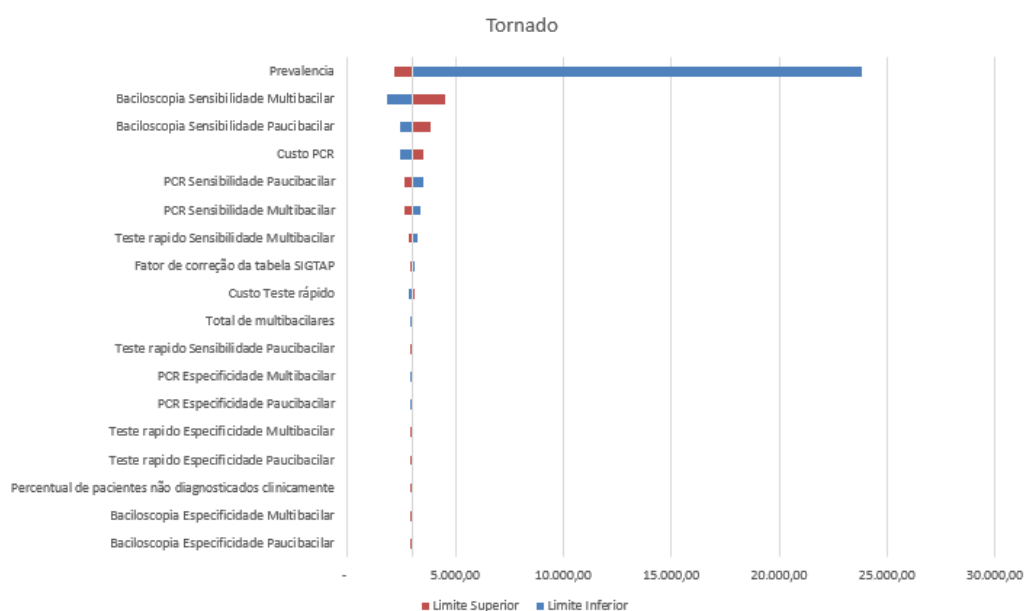


Figura 7. Diagrama de tornado das variáveis utilizadas na análise da RCEI dos testes diagnósticos em hanseníase

Na análise probabilística, todos os resultados encontram-se no quadrante superior direito, indicando maior custo e maior eficácia da estratégia teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR em comparação com o uso isolado da baciloscopia (Figura 8).

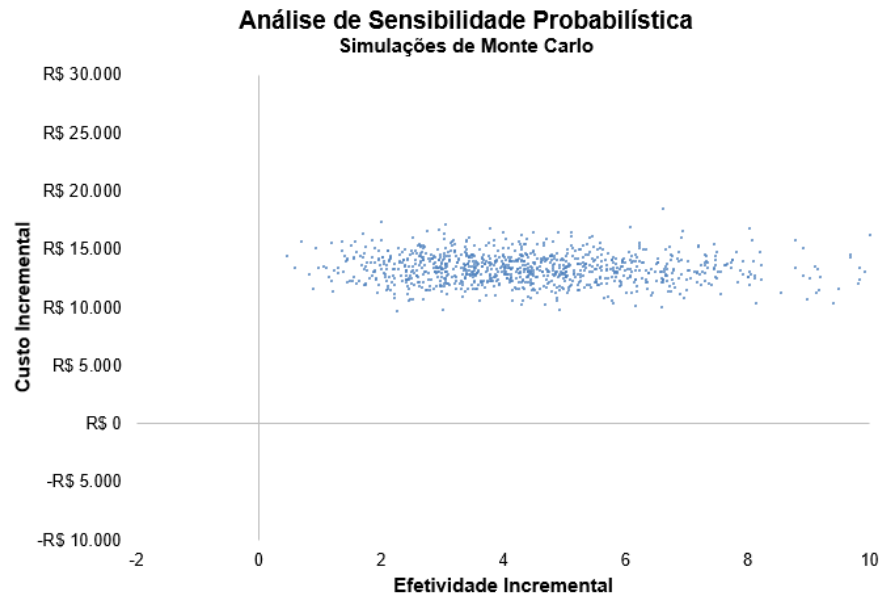


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística das simulações dos testes diagnósticos em hanseníase

A curva de aceitabilidade indica que a partir de R\$ 3.200,00 50% das simulações e a partir de R\$ 5.900,00 90% das simulações seriam favoráveis à estratégia teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR em comparação com o uso isolado da baciloscopia (Figura 9).

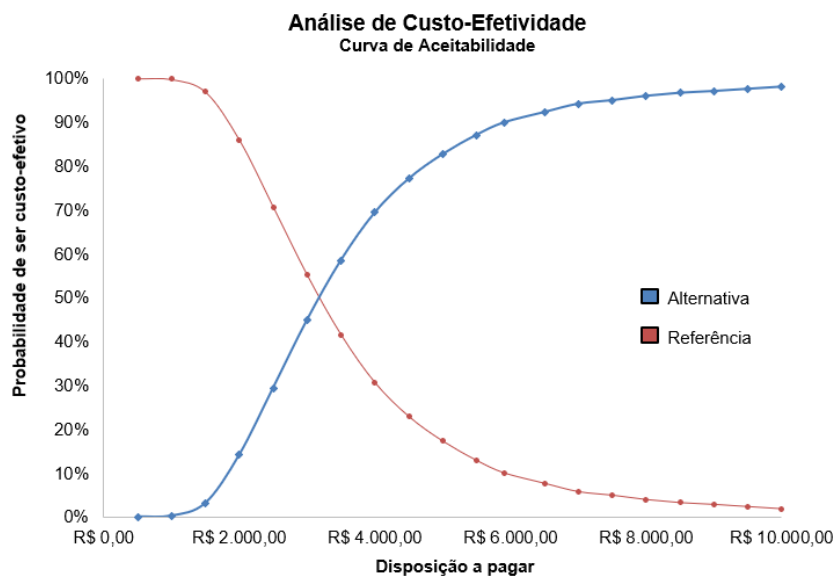


Figura 9. Curva de aceitabilidade do uso sequencial do teste rápido, baciloscopia ou PCR versus o uso isolado de baciloscopia no diagnóstico de hanseníase

8.2 Análise de impacto orçamentário

Para estimativa do impacto orçamentário foi considerado o número de casos de hanseníase no Brasil (n=28.660), segundo o boletim epidemiológico de 2020 e o pressuposto avaliado com especialistas de que 60% (50% a 70%) destes seriam testados, pois o diagnóstico não seria feito clinicamente. Assim, os 17.196 casos suspeitos seriam testados com baciloscopia ou com teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR.

O custo estimado do impacto orçamentário teve como base apenas os custos dos testes. Não foram considerados os custos dos tratamentos, custos com complicações e sequelas da hanseníase.

A difusão da tecnologia (teste rápido e PCR) foi estimada adotando-se um pressuposto de lenta incorporação das tecnologias, variando de 10% no primeiro ano até 50% no quinto ano da análise, crescendo a uma taxa de 10% anuais. Os pacientes sem acesso às novas tecnologias seriam testados com baciloscopia e os custos desta foram considerados.

A taxa de crescimento populacional foi estimada em 0,79% ao ano, de acordo com dados do IBGE. Ao final de cinco anos, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 3.448.849,77 (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados anuais do impacto orçamentário com os testes diagnósticos para hanseníase

AIO	Baciloscopia (R\$)	TR+B+PCR (R\$)	AIO incremental
Ano 1	202.224,96	431.531,03	229.306,07
Ano 2	203.822,54	664.460,00	460.637,59
Ano 3	205.432,74	895.578,00	690.144,98
Ano 4	207.055,65	1.126.695,00	919.639,65
Ano 5	208.691,39	1.357.813,00	1.149.121,49
Total			3.448.849,77

B: baciloscopia; PCR: teste de *polymerase chain reaction*; TR: teste rápido.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), Scottish Medicines Consortium (SMC).

Não foi localizada diretriz ou documento de avaliação de testes rápidos para diagnóstico de hanseníase em outros países.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise sumária dos dados agregados de acurácia do teste de PCR realizada com dados obtidos em cinco estudos mostrou uma sensibilidade de 72% e especificidade de 87% para detecção da forma multibacilar e para a paucibacilar 45% de sensibilidade e 86% de especificidade, com a qualidade do conjunto de evidências avaliada como moderada. Não há dados sobre desfechos relatados por pacientes relacionados ao uso do teste, embora seja factível prever que reduzindo o número de pacientes sem diagnóstico, a transmissão e as lesões incapacitantes sejam reduzidas e exista ganho em qualidade de vida.

A estratégia conjunta do teste rápido para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* acrescida à detecção de PCR foi considerada custo-efetiva e o impacto orçamentário estimado pode ser considerado limitado frente aos ganhos em diagnóstico propostos pela estratégia e prováveis benefícios clínicos.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes em sua 103ª reunião ordinária, no dia 11 de novembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de biologia molecular de reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR) para a detecção qualitativa de marcadores específicos do material genético de *Mycobacterium leprae* para diagnóstico de hanseníase, em amostras de biópsia de pele ou de nervos.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. REFERÊNCIAS

1. Irgens LM. The discovery of *Mycobacterium leprae*. A medical achievement in the light of evolving scientific methods. *Am J Dermatopathol*. 1984 Aug;6(4):337-43.
2. Eidt LM. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde e Sociedade*. 2004 May;13(2):76–88.
3. Oswaldo Cruz F. A hanseníase no laboratório - uma entrevista com Euzenir Nunes Sarno. Vol. 10, HANSEN'S DISEASE IN THE LABORATORY INTERVIEWS. 2003.
4. Organização Mundial da Saúde (OMS). Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. Nova Délí; 2018.
5. WHO. Rumo à zero hanseníase Rumo à zero hanseníase Estratégia Global de Hanseníase [Internet]. 2021. 1–30. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
6. Lockwood DNJ, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. Vol. 83, *Bulletin of the World Health Organization*. 2005.
7. Ignotti E, Rodrigues AM, Gomes De Andrade VL, Gonçalves Valente J. Aplicação de métodos de estimativa da prevalência de hanseníase no Estado de Mato Grosso Application of estimation methods for the hidden prevalence of leprosy in the State of Mato Grosso. Vol. 7, *Rev. Bras. Epidemiol*. 2004.
8. Barreto JG, Guimarães LS, Frade MAC, Rosa PS, Salgado CG. High rates of undiagnosed leprosy and subclinical infection amongst school children in the Amazon Region. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(Suppl I):60–7.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(1):200–2.
10. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hanseníase. Vol. Ed. Especial. 2021. 1–51.
11. Eichelmann K, González SEG. Leprosy . An Update : Definition , Pathogenesis , Classification , Diagnosis , and Treatment &. 2013;104(7):554–63.
12. Sales AM, Leon AP de, Düppre NC, Hacker MA, Nery AC, Sarno EN, et al. Leprosy among Patient Contacts : A Multilevel Study of Risk Factors. 2011;5(3):1–6.
13. Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, et al. Probable Zoonotic Leprosy in the Southern United States. *New England Journal of Medicine*. 2011 Apr 28;364(17):1626–33.
14. Trindade MAB, Palermo ML, Pagliari C, Valente N. Leprosy in transplant recipients : report of a case after liver transplantation and review of the literature. 2010;63–9.
15. Sauer MED, Salomão H, Ramos GB, Espindula HRSD, Rodrigues RSA, Macedo WC, et al. Genetics of leprosy : Expected and unexpected developments and perspectives. *Clinics in Dermatology* [Internet]. 2015;33(1):99–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.001>
16. Fonseca AB de L, Simon M do V, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infectious Diseases of Poverty* [Internet]. 2017;6(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0229-3>
17. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2020;83(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.080>
18. Araújo MG. Leprosy in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36(3):373–82.
19. Alemu Belachew W, Naafs B. Position statement: LEPROSY: Diagnosis, treatment and follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 Jul 1;33(7):1205–13.
20. Ridley DS, Jopling WH. Classification of Leprosy According to Immunity. A Five-group System. *International Journal of Leprosy*. 1966;34(3):255–73.
21. Palermo ML, Pagliari C, Trindade MAB, Yamashitafuji TM, Duarte AJS, Cacere CR, et al. Increased expression of regulatory T cells and down-regulatory molecules in lepromatous leprosy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012 May;86(5):878–83.
22. Silva Junior GB, Francesco Daher E, Justa Pires Neto R, Pereira EDB, Meneses GC, Araújo SMHA, et al. Leprosy nephropathy: A review of clinical and histopathological features. Vol. 57, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo; 2015. p. 15–20.

23. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. Vol. 51, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004. p. 417–26.
24. Gillini L, Cooreman E, Wood T, Pemmaraju VR, Saunderson P. Global practices in regard to implementation of preventive measures for leprosy. Vol. 11, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2017.
25. Hagge DA, Thapa T, Shrestha IR, Neupane K, Napit IB, Rajan L, et al. IS COUNTING LESIONS ENOUGH: THE SIGNIFICANCE OF SLIT SKIN SMEARS AND BIOPSY HISTOPATHOLOGY IN THE CLINICAL DIAGNOSIS, TREATMENT AND CLASSIFICATION OF LEPROSY PATIENTS. In: O-001. Brussels; 2013. p. 39.
26. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos : baciloscopia em hanseníase. 1ª. Ministério da Saúde, editor. 2010. 1–54.
27. Lockwood DNJ, Nicholls P, Smith WCS, Das L, Barkataki P, van Brakel W, et al. Comparing the clinical and histological diagnosis of leprosy and leprosy reactions in the infir cohort of indian patients with multibacillary leprosy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012 Jun;6(6).
28. Martelli CMT, Stefani MM de A, Oliveira Penna G, Andrade ALSS. Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase Brazilian endemisms and epidemics, challenges and prospects for scientific investigation: leprosy. *Rev Bras Epidemiol*. 2002;5.
29. Naveed T, Shaikh ZI, Muhammad IA. Diagnostic accuracy of slit skin smears in leprosy. *Forces Med J [Internet]*. 2015;65(5):649–52. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/334697742>
30. Bühner-Sékula S. Sorologia PGL-I na hanseníase. Vol. 41, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008.
31. Grossi MADF, Leboeuf MAA, Andrade ARC de, Lyon S, Antunes CM, Bühner-Sékula S. A influência do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase The influence of ML Flow test in leprosy classification. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:34–8.
32. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003 May 1;41(5):1991–5.
33. Stefani MMA. Desafios na era pós genômica para o desenvolvimento de testes laboratoriais para o diagnóstico da hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:89–94.
34. Santos AR, De Miranda AB, Sarno EN, Suffys PN, Degraive WM. Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. *J Med Microbiol*. 1993 Oct;39(4):298-304.
35. Williams DL, Gillis TP, Booth RJ, Looker D, Watson JD. The use of a specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. *J Infect Dis*. 1990 Jul;162(1):193-200.
36. Kang TJ, Kim SK, Lee SB, Chae GT, Kim JP. Comparison of two different PCR amplification products (the 18-kDa protein gene vs. RLEP repetitive sequence) in the diagnosis of *Mycobacterium leprae*. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jul;28(4):420-4.
37. Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(11):e328.
38. Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MO. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Oct;5(10):e1354.
39. Torres RT, Fachi MM, Böger B, Marson BM, Ferreira VL, Pontarolo R, et al. Sensitivity and specificity of multibacillary and paucibacillary leprosy laboratory tests: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021 Jun 1;100(2).
40. Gurung P, Gomes CM, Vernal S, Leeflang MMG. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2019. p. 1315–27.
41. Araujo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IM. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of *Mycobacterium leprae* and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 1;63(11):1412-1420. doi: 10.1093/cid/ciw570. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27558564.
42. Naaz, Farah & Katoch, Kiran & Mohanty, Partha Sarathi & Chauhan, Devendra & Yadav, Virendra & Kumar, A & Shakya, D & Katara, Dheeraj & Babbanjee, & Wasim, M & Singh, S. (2016). Use of RLEP-PCR as a Molecular Tool and Definitive Laboratory Test from Skin Smear Scrapings for Early Diagnosis of Leprosy in Field Situations. *Indian journal of leprosy*. 88. 199-207.

43. Chaitanya V S, Das M, Eisenbach TL, Amoako A, Rajan L, Horo I, Ebenezer M. Mycobacterium leprae specific genomic target in the promoter region of probable 4-alpha-glucanotransferase (ML1545) gene with potential sensitivity for polymerase chain reaction based diagnosis of leprosy. *Int J Mycobacteriol* 2016;5:135-41
44. Chaitanya VS, Cuello L, Das M, Sudharsan A, Ganesan P, Kanmani K, et al. Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy. *Int J Mycobacteriol* 2017; 6:1-8.
45. Reitsma, J. et al (2005). Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58, 982-990.

13.ANEXOS

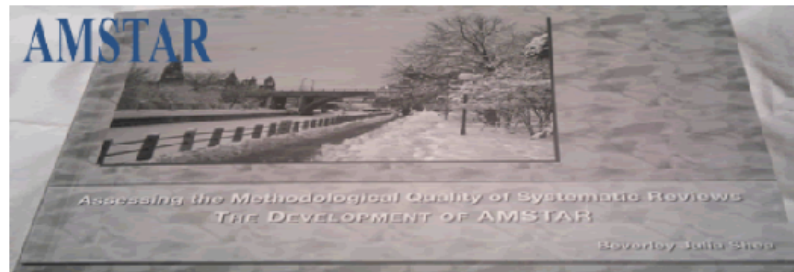
ANEXO 1 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas - AMSTAR 2

19/10/2021 02:49

AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews

Katia Logout

My Account



[Home](#) [About Us](#) [Publications](#) [Checklist](#) [FAQs](#) [Contact Us](#)

AMSTAR 2 Results

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

Gurung, 2019. Diagnostic accuracy of tests for leprosy_RS is a Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? Partial Yes

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Partial Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? Partial Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
RCT

NRSI Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
RCT

NRSI Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? No

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? Yes

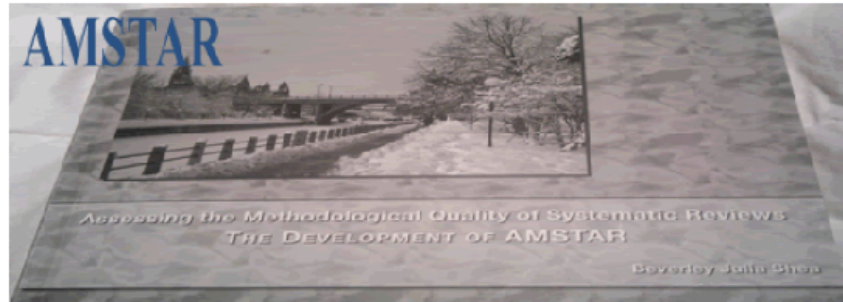
Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.



[Home](#) [About Us](#) [Publications](#) [Checklist](#) [FAQs](#) [Contact Us](#)

AMSTAR 2 Results

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

Torres, 2021. Sensitivity and specificity of multibacillary and ... is a Critially Low quality review

- | | |
|--|-------------|
| 1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? | Yes |
| <hr/> | |
| 2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? | Yes |
| <hr/> | |
| 3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? | No |
| <hr/> | |
| 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? | |
| <hr/> | |
| 5. Did the review authors perform study selection in duplicate? | Yes |
| <hr/> | |
| 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? | Yes |
| <hr/> | |
| 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? | No |
| <hr/> | |
| 8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? | Partial Yes |

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
RCT

NRSI Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? Yes

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
RCT

NRSI Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta analysis or other evidence synthesis?

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson F, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ANEXO 2 – Experts envolvidos na validação do modelo econômico

Segue a lista com o nome dos participantes presentes em reunião de validação do modelo econômico realizada em 14/10/2021:

Lista participantes	
Nome do participante	Instituição
Marisa da Silva Santos	Instituto Nacional de Cardiologia/NATS
Quenia Cristina Dias Morais	Instituto Nacional de Cardiologia/NATS
Carlos Alberto Magliano	Instituto Nacional de Cardiologia/NATS
Bruno Barros	Instituto Nacional de Cardiologia/NATS
Milton Ozório Moraes	Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz.
Mariana de Andrea Vilas-Boas Hacker	Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz.
Andressa Braga	Instituto Nacional de Cardiologia/NATS
Carmelita Ribeiro Coriolano	CGDE/DCCI/SVS/MS
Gustavo Laine Oliveira	CGDE/DCCI/SVS/MS
Alexandre Casimiro de Macedo	CGDE/DCCI/SVS/MS
Ciro Martins Gomes	CGDE/DCCI/SVS/MS e UNB
Rodrigo Ramos Sena	CGDE/DCCI/SVS/MS
José Boullosa Alonso Neto	DCCI/SVS/MS

