

Relatório de **recomendação**

Nº 688

PROCEDIMENTO

Dezembro /2021

Teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos

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

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS EM ELIMINAÇÃO, DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE – CGDE/DCCI/SVS/MS

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

Alexandre Casimiro de Macedo

Ciro Gomes Martins

Rodrigo Ramos de Sena

Carmelita Ribeiro Filha Coriolano

Revisão

Stéfani Sousa Borges – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

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

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

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

Figuras

Figura 1. Fluxograma de busca PRISMA	18
Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta QUADAS-2, estratificada por estudo.....	20
Figura 3. Avaliação geral da qualidade metodológica pela ferramenta QUADAS-2.	20

Quadros

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2. Elementos da pergunta PIROS.....	15
Quadro 3. Caracterização dos estudos incluídos.	19
Quadro 4. Cenários para análise de impacto orçamentário da incorporação do teste <i>in vitro</i> , por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no SUS.	57
Quadro 5. Destaque de atividades do Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR), 2018.....	59

Tabelas

Tabela 1. Valores dos testes comparados na análise de custo-minimização.....	56
Tabela 2. Quantidade de pacientes elegíveis para investigação de resistência de <i>M. leprae</i> a fármacos, conforme situação vigente, 2019.....	57
Tabela 3. Impacto orçamentário de cenários calculados de acordo com a população elegível, 2022 a 2026.	58
Tabela 4. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 95, de acordo com a origem.	63
Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 95, de acordo com a origem.	65

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	9
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
	4.2 Tratamento recomendado	11
	4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às utilizadas no SUS	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
	6.1 Pergunta de pesquisa	15
	6.2 Critérios de elegibilidade.....	15
	6.3 Estratégias de busca	16
	6.4 Seleção de estudos	16
	6.5 Extração de dados	16
	6.6 Avaliação do risco de viés.....	16
	6.7 Análise dos dados.....	17
	6.8 Avaliação da qualidade da evidência	17
	6.9 Resultados	17
	6.9.1 Caracterização dos estudos incluídos	18
	6.9.2 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	19
	6.9.3 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados.....	20
	6.9.4 Avaliação da qualidade da evidência	21
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	55
	7.1 Avaliação econômica	55
	7.2 Análise de impacto orçamentário	56
	7.3 Discussão das evidências.....	58
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	61
9.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	61
10.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	62
11.	CONSULTA PÚBLICA.....	62
	11.1 Contribuições técnico-científicas	63
	11.2 Contribuições de experiência ou opinião.....	64

11.3 Avaliação global das contribuições	66
12. REFERÊNCIAS	55
13. ANEXOS	60
Anexo 1. Estratégias de busca	60
Anexo 2. Síntese dos achados conforme o sistema GRADE	63
Anexo 3. Algoritmo para detecção de resistência a antimicrobianos para hanseníase.....	66
Anexo 4. Planilhas de cálculo dos cenários propostos para a análise de impacto orçamentário	68

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas disponíveis na literatura científica sobre a acurácia na detecção de *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) resistente a fármacos da poliquimioterapia única da hanseníase (PQT-U), do teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita, denominado comercialmente como GenoType LepraeDR®, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda teve origem e elaboração na Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação, que compõe a estrutura do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita.

Indicação: Detecção de *M. leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Contexto: A hanseníase ainda persiste como problema de saúde pública no Brasil. Afeta principalmente a pele e os nervos periféricos causando neuropatia periférica e incapacidades físicas nem sempre reversíveis. É uma doença infecciosa crônica de evolução lenta e seu agente etiológico é o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Com o advento da poliquimioterapia (PQT), verificou-se uma eficácia na cura da hanseníase em um curto período de tempo e uma diminuição considerável na carga da doença. No entanto o surgimento da resistência medicamentosa e o aumento global de casos resistentes têm impactado negativamente representando uma preocupação para muitos programas de intervenção em doenças infecciosas, em especial, para aqueles que tem como principal estratégia de controle a prevenção secundária (quimioterapia).

Perguntas de pesquisa: 1) Qual a acurácia do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita, para detecção de *M. leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos? 2) Qual o custo do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita, para obtenção de um benefício clínico adicional em relação ao teste atualmente realizado no SUS? 3) Qual o impacto orçamentário em 5 anos com a adoção do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita?

Evidências clínicas: A utilização do teste em banco de amostras, considerando os padrões de referência utilizados - método do coxim plantar de camundongo ou sequenciamento genético, foi capaz de identificar corretamente 100% daquelas contendo *M. leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino e 100% daquelas sem *M. leprae* resistente a esses fármacos. Tendo em vista a amostragem utilizada e o intervalo de confiança no nível de 95%, para resistência a rifampicina ou dapsona a sensibilidade mínima foi de, respectivamente, 77% e 81% e a especificidade mínima foi de 95% considerando ambos os fármacos. Já para ofloxacino, observou-se grande variação na sensibilidade, com o valor mínimo de 3% em um estudo e 40% em outro. A especificidade do teste foi mais robusta, com mínimo de 94% para ofloxacino e 95% para rifampicina e dapsona. A qualidade da evidência foi considerada de baixa qualidade para a sensibilidade na detecção de resistência a rifampicina ou dapsona. Para ofloxacino, foi considerada de muito baixa qualidade. Para a especificidade, a evidência foi considerada de moderada qualidade para os três fármacos.

Evidências econômicas: Em análise de custo-minimização, a adoção do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita representou redução de 31,26% considerando o valor desse teste em relação ao do comparador. Em análise de impacto orçamentário no período de cinco anos, considerando o cenário que melhor se ajusta ao contexto esperado, estima-se que a adoção da tecnologia representará redução de R\$ 3,4 milhões considerando a população atualmente elegível. Para a ampliação de elegibilidade pretendida, estima-se redução de R\$ 8,9 milhões.

Recomendações internacionais: Não foram encontradas avaliações desta tecnologia realizadas por agências de ATS de outros países.

Considerações finais: O teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita, demonstrou alta capacidade para detecção de *M. leprae* resistente a antimicrobianos. O desempenho é semelhante ao da tecnologia atualmente utilizada no SUS, com um custo inferior. Com a adoção da tecnologia proposta, estima-se redução de alocação orçamentária.

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 qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foi realizada entre os dias 22/11/2021 e 01/12/2021. Foram recebidas 51 contribuições, sendo 11 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 40 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. No geral, analisadas as contribuições, observou-se que não foram apresentados argumentos que indicassem a necessidade de mudança de entendimento acerca de recomendação preliminar. De forma majoritária (98,04%) das opiniões fortalecem a decisão, principalmente com argumentos baseados na expectativa positiva com a nova tecnologia e a possibilidade de ampliação do acesso ao diagnóstico, tratamento e vigilância da hanseníase resistente no Brasil.

Recomendação final da Conitec: Os membros do plenário, presentes na 104ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS incorporação no SUS do teste qualitativo in vitro, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos. As contribuições recebidas durante Consulta Pública não acrescentaram evidência que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o registro de deliberação nº 684/2021.

Decisão: Incorporar o teste qualitativo in vitro, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 82, publicada no Diário Oficial da União nº 1, seção 1, página 42, em 03 de janeiro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Hanseníase

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica de evolução lenta, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, tornando-a um grave problema de saúde pública por ser uma das principais causas de neuropatia periférica e incapacidade funcional no mundo (1).

Na hanseníase tem-se a infecção das células de *Schwann*, responsáveis pela formação da bainha de mielina que recobre os nervos periféricos, levando ao comprometimento funcional dos membros superiores e inferiores, e desnervação de glândulas sebáceas, sudoríparas, e de folículos pilosos (2,3). As manifestações clínicas incluem manchas e nódulos no rosto e membros, ulcerações na planta dos pés e nas mãos, alopecia, madarose, xerose e anidrose (4).

O mecanismo de transmissão da hanseníase mais aceito se dá por meio da inalação de gotículas contendo o agente etiológico. Mas para que a transmissão ocorra, é necessário um contato próximo e prolongado com o paciente que apresente a forma multibacilar da doença e que ainda não esteja realizando o tratamento farmacoterapêutico (5). Sabe-se que os indivíduos excretam, também, *M. leprae* através da mucosa nasal (6,7), podendo ocorrer no período da infecção subclínica (8).

De Souza e Pereira (2007) ressaltam que a transmissão sofre influência dos fatores genéticos do hospedeiro, estado nutricional e taxa de exposição ao *M. leprae*. No entanto, existem estudos que apontam que o contato com fatores ambientais sejam, também, possíveis fontes de infecção, como a água, o solo e alguns animais (10–14).

O *M. leprae* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), que afeta principalmente os nervos periféricos e a pele. As manifestações clínicas incluem manchas e nódulos no rosto e membros, ulcerações nas plantas dos pés e nas mãos, alopecia, madarose, xerose e anidrose (4,15).

A doença acomete pessoas de ambos os sexos e qualquer faixa etária, podendo apresentar evolução lenta e progressiva e, quando não tratada precocemente, pode causar deformidades e incapacidades físicas, na maioria das vezes, irreversíveis (16–18).

O desenvolvimento da hanseníase depende de aspectos imunológicos, genéticos e nutricionais do hospedeiro, fatores ambientais, vacinação com BCG e carga bacilar (19,20) enquanto as formas clínicas da hanseníase são determinadas pelo padrão de resposta imune, que pode ser influenciado por fatores genéticos e ambientais (9).

A hanseníase apresenta-se como uma doença espectral afetando as pessoas de diferentes maneiras de acordo com sua resposta imunológica, variando da resposta imune celular, que leva à morte efetiva do *M. leprae*, à resposta

imune predominantemente humoral, incapaz de eliminar os bacilos (21). Dessa forma, aqueles pacientes em uma das extremidades do espectro, com um alto grau de imunidade celular, apresentam baixo número de bacilos e são referidos como pacientes com hanseníase paucibacilar (PB). E, aqueles com muitos bacilos são referidos como pacientes com hanseníase multibacilar (MB) (22).

No mundo, foram reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS) 202.185 casos novos da doença em 2019. Desses, 29.936 ocorreram na região das Américas e 27.864 (93% do total das Américas) foram notificados no Brasil. Do total de casos novos diagnosticados no país, 1.545 (5,5%) ocorreram em menores de 15 anos. Quanto ao Grau de Incapacidade Física (GIF), entre os 23.843 (85,6%) avaliados no diagnóstico, 2.351 (9,9%) apresentaram deformidades visíveis (GIF2). E, o número de casos com grau dois de incapacidade no momento do diagnóstico é um indicador epidemiológico que mostra a incapacidade do sistema de saúde diagnosticar a hanseníase precocemente (23,24).

Diante desse cenário, o Brasil é classificado como um país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, estando atrás apenas da Índia (23,24). Desta forma, a hanseníase continua a ser motivo de preocupação na saúde pública mundial, visto que, apesar de todos os esforços para erradicação da doença nas últimas três décadas, não foi possível concretizar este objetivo (25).

O número de casos com GIF2 no momento do diagnóstico é um indicador epidemiológico que mostra a incapacidade do sistema de saúde diagnosticar a hanseníase precocemente (22).

Resistência de *M. leprae* a antimicrobianos

A condução clínica de tratamentos contendo antimicrobianos requer atenção especial em relação à seleção de micro-organismos resistentes a fármacos. Tal temática tem merecido esforços globais para o desenvolvimento de estratégias de ação para mitigar os seus riscos.

Em 2018, o Ministério da Saúde publicou o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR). Essa iniciativa convergiu com o Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos, estabelecido pela aliança entre Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). Dentre as atividades, destacam-se duas sobre, respectivamente, atualização de PCDT de doenças infecciosas e avaliação de métodos diagnósticos de resistência a antimicrobianos. Ambas as atividades fazem parte de uma mesma intervenção estratégica, contida em um mesmo objetivo dentro do Objetivo Estratégico 4: Otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal. O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) é responsável pela Atividade 9.1.2 “Elaborar e atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de doenças infecciosas abrangendo o tema de AMR” e a Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE/DCCI/SVS/MS) é corresponsável pela coordenação da Atividade 9.1.3 “Avaliar métodos diagnósticos para identificação oportuna da AMR nos serviços de saúde”.

Em 2018, seguindo as orientações da Organização Mundial da Saúde, o Ministério da Saúde implementou no SUS a Rede de Vigilância da Resistência em Hanseníase. Em parceria com três centros de referências nacionais, amostras de pacientes com suspeita de resistência são submetidas a análises laboratoriais, por técnica de sequenciamento genético *in-house*. Até o ano de 2020, 1.194 análises foram executadas tendo sido detectados 16 casos confirmados de *M. leprae* resistente a medicamentos².

Em 2020, deu-se início ao processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (PCDT), à luz do que se estabelece na Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 e no Decreto nº 7.646, de 21 dezembro de 2011³.

Na reunião de escopo desse PCDT, realizada no dia 9 de junho de 2020, com a participação de sociedades médicas, entidade de representação de pacientes e áreas técnicas do Ministério da Saúde, foi apontada a necessidade de avaliação de tecnologia para diagnóstico da resistência do *M. leprae* a medicamentos⁴.

Portanto, a avaliação da incorporação do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, único teste registrado na Anvisa para detecção de *M. leprae* resistente a fármacos utilizados no tratamento de pessoas acometidas por hanseníase, atende ao definido no escopo do PCDT Hanseníase e pode representar a ampliação da rede de vigilância da resistência em hanseníase e uma importante ação para o cumprimento do PAN-BR pelo MS.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento padrão da hanseníase no Brasil, que é feito exclusivamente pelo SUS, segue as Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (16), do Ministério da Saúde, alterado pela Portaria SCTIE/MS nº 71, de 11 de dezembro de 2018, consistindo em um esquema de poliquimioterapia (PQT) única com três fármacos (rifampicina + dapsona + clofazimina). O medicamento é disponibilizado em blíster contendo quantidade suficiente para um mês de tratamento. O período de tratamento é de seis meses ou doze meses, de acordo com a classificação operacional (hanseníase paucibacilar – PB ou multibacilar – MB), cujas concentrações se diferem entre pacientes adultos e pediátricos.

Atualmente, o SUS conta com a parceria da Fundação Oswaldo Cruz na coordenação da detecção de *M. leprae* resistente a antimicrobianos, por meio da técnica de sequenciamento genético. Além da própria Fundação Oswaldo Cruz, por meio do seu Laboratório de Hanseníase, o Instituto Lauro de Souza Lima e a Fundação Alfredo da Matta são locais

² <http://www.aids.gov.br/pt-br/hanseniaze/situacao-epidemiologica>

³ A CONITEC, órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêutica.

⁴ http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete21_Escopo_PCDT_Hanseniaze.pdf

onde os testes são realizados. Essas instituições são localizadas, respectivamente, nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Amazonas, sendo que cada uma delas é responsável por receber as amostras de um conjunto específico de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN). Cabe a estes LACEN a recepção e análise de integridade das amostras enviadas a eles pelas Unidades Sentinelas de sua respectiva Unidade Federativa.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às utilizadas no SUS

Possibilidade de ser executado um maior número de testes, em maior número de laboratórios, com avaliação simultânea de resistência a três fármacos, com rápida e fácil interpretação dos resultados. Como qualquer método de detecção de DNA este sistema de teste detecta DNA de bactérias viáveis e não viáveis. Deste modo, o teste não deve ser usado para monitorizar a progressão ou sucesso do tratamento de pacientes com terapia antimicrobiana.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O GenoType LepraeDR[®] é um teste qualitativo *in vitro*, que se utiliza da amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para identificar alterações na sequência alvo, diferenciando sua forma selvagem e mutante. As informações abaixo relatadas estão de acordo com o manual de uso do kit da tecnologia (26).

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Procedimento
Tecnologia	Teste qualitativo <i>in vitro</i> , por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose
Nome comercial	GenoType LepraeDR [®] VER 1.0
Apresentação	<p>Tiras de membrana cobertas com sondas específicas (LepraeDR VER 1.0 STRIPS);</p> <p>Mistura Primer/Nucleótido (PNM LepraeDR VER 1.0) contém primers específicos, nucleótidos, corante;</p> <p>Solução de Desnaturação (DEN) contém <2% NaOH, corante;</p> <p>Tampão de Hibridização (HYB) contém <10% de tensoactivos aniônicos, corante;</p> <p>Solução de Lavagem Adstringente (STR) contém >25% de um composto de amónio quaternário, <1% de tensoactivos aniônicos, corante;</p> <p>Solução Rinse (RIN) contém tampão, <1% NaCl, <1% de tensoactivos não iônicos;</p> <p>Conjugado Concentrado (CON-C) contém o conjugado streptavidina – fosfatase alcalina, corante;</p> <p>Tampão do Conjugado (CON-D) contém tampão, 1% de reagente bloqueador, <1% NaCl;</p> <p>Substrato Concentrado (SUB-C) contém <70% dimetilsulfoxido, <10% cloreto de 4-nitro azul de tetrazólio, <10% 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato;</p> <p>Tampão do Substrato (SUB-D) contém tampão, <1% NaCl, <1% MgCl₂;</p> <p>Tina, ficha de avaliação;</p> <p>Instruções de uso, modelo;</p> <p>Etiqueta dos lotes.</p>
Princípio do teste	<p>O teste GenoType LepraeDR VER 1.0 pode ser realizado manualmente e é baseado na amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para identificar alterações na sequência alvo, diferenciando sua forma selvagem e mutante. Todo o procedimento é dividido em três etapas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Isolamento de DNA de amostras clínicas 2. amplificação multiplex com primers biotinilados, e 3. hibridização reversa em uma reversa em fita de nitrocelulose revestido com sondas específicas. <p>A Mistura de Primer de Nucleotídeos (PNM) contém primers biotinilados para a amplificação de regiões específicas do genoma bacteriano. As tiras de membrana são revestidas com sondas específicas complementares aos ácidos nucléicos amplificados. Após a desnaturação química, os amplicons de fita simples ligam-se às sondas (hibridização).</p> <p>A ligação altamente específica de cadeias de DNA complementares é assegurada por condições de lavagem rigorosas que resultam da combinação da composição do tampão e uma determinada temperatura. Assim, as sondas discriminam de forma confiável várias variações de sequência nas regiões do gene examinadas. A fosfatase alcalina conjugada com estreptavidina se liga à biotina dos amplicons através da fração de estreptavidina.</p> <p>Finalmente, a fosfatase alcalina transforma um substrato adicionado em um corante que se torna visível nas tiras de membrana como um precipitado colorido. Um gabarito garante uma interpretação fácil e rápida do padrão de bandas obtido.</p> <p>Cada fita de DNA inclui cinco zonas de controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma zona de controle conjugada (CC) para verificar a ligação do conjugado na tira e uma reação cromogênica correta. • Uma zona de controle universal (UC) que detecta as micobactérias e membros do grupo de bactérias Gram-positivas com alto conteúdo de Guanina + Citosina (G+C).

	<ul style="list-style-type: none"> • Três zonas de controle de locus (rpoB, gyrA e folP1) que verificam a sensibilidade ideal da reação para cada um dos locus gênicos testados. <p>Desta forma, os componentes do kit são utilizados para fornecer informações que serão utilizadas como auxílio no diagnóstico da resistência do <i>Mycobacterium leprae</i> à rifampicina (gene rpoB) e / ou ofloxacina ou outras fluoroquinolonas (gene gyrA) e / ou dapsona (folP1 gene). Situação específica: Detecção das mutações mais significativas que conferem resistência à rifampicina (gene rpoB) e / ou ofloxacina ou outras fluoroquinolonas (gene gyrA) e / ou dapsona (gene folP1).</p>
Detentor do registro	Mobius Life Science Indústria e Comércio de Produtos para Laboratórios Ltda.
Fabricante	Hain Lifescience GmbH – Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	Teste para identificação qualitativa <i>in vitro</i> por biologia molecular do <i>M. leprae</i> e das suas resistências à rifampicina e/ou ofloxacina e/ou dapsona de bacilos álcool ácido resistente (BAAR) em biópsia de pele positivas para BAAR.
Indicação proposta	Identificação qualitativa <i>in vitro</i> por biologia molecular do <i>M. leprae</i> e das suas resistências à rifampicina e/ou ofloxacina e/ou dapsona de bacilos álcool ácido resistente (BAAR) em biópsia de pele positivas para BAAR.
Contraindicações	Não se deve utilizar o teste em amostras de biópsia de pele negativas para bacilos álcool-ácido resistentes.
Precauções	<p>São informadas no manual de uso as seguintes precauções que podem ser lidas abaixo.</p> <p>Precauções para manusear os componentes do kit: Observar todos os regulamentos ambientais e de segurança federais, estaduais e locais. Usar sempre luvas e roupa protetora apropriada.</p> <p>O Tampão de Hibridização (HYB) e o Substrato Concentrado (SUB-C) não são classificados como perigosos, devido a seus ingredientes, no entanto, as advertências de perigo EUH210 são aplicáveis: Ficha de segurança fornecida a pedido.</p> <p>Solução de Desnaturação (DEN) contém <2% de hidróxido de sódio e merece atenção para as seguintes observações: H315: Provoca irritação cutânea. H319: Provoca irritação ocular grave. P280: Usar luvas de proteção / vestuário de proteção / proteção ocular. P305+351+338: SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contato, retire-as se assim for possível. Continuar a enxaguar. P313: Consulte um médico.</p> <p>Precauções para manuseio das amostras: As amostras dos pacientes devem ser sempre consideradas como infecciosas e manuseadas de acordo com as normas de biossegurança vigente. Use sempre luvas e roupa protetora apropriada. As amostras de pacientes de risco (infectados por microrganismos patogênicos incluindo a Hepatite B e o Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) devem ser sempre rotuladas e manuseadas sob condições adequadas de segurança de acordo com as diretrizes institucionais. Todos os espécimes que podem conter microbactérias devem ser manuseados aplicando práticas de Biossegurança nível 2 ou, quando indicado, práticas de Biossegurança nível 3.</p> <p>Descarte as pontas de pipeta usadas imediatamente após o uso para um contentor de resíduos biológicos perigosos. Após o fim do ensaio, descarte todos os consumíveis descartáveis usados para contentor de resíduos biológicos perigosos.</p>
Eventos adversos	Não se aplica
Risco associado	Segundo a classificação de risco o produto encontra-se na Classe III - produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública.
Preço por teste	R\$ 295,80 – Preço por teste (informado pela detentora do registro). O kit contém 12 testes. R\$ 430,31 – Preço do sequenciamento genético por teste (Informado pela Fundação Oswaldo Cruz).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Este parecer técnico-científico refere-se à análise das evidências científicas sobre a acurácia do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita em pacientes com suspeita de resistência do *M. leprae* a rifampicina, dapsona e ofloxacino.

6.1 Pergunta de pesquisa

Para a elaboração da pergunta de pesquisa, foram considerados elementos referentes aos domínios de população, teste-índice, padrão de referência, desfechos e delineamento de estudos elegíveis. A partir da nomenclatura destes em inglês (*population, index-test, reference standard, outcomes e study design*), adota-se o acrônimo PIROS para se referir às perguntas de pesquisa sobre acurácia diagnóstica (Quadro 2).

Dessa forma, define-se como pergunta de pesquisa deste estudo: Qual a acurácia do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *M. leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos?

Quadro 2. Elementos da pergunta PIROS.

População	Pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos.
Teste-índice	Teste qualitativo <i>in vitro</i> , por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de <i>M. leprae</i> resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino.
Padrão de referência	Qualquer padrão de referência.
Desfechos	Acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade.
Delineamentos de estudos elegíveis	Revisões sistemáticas de estudos de acurácia diagnóstica, estudos de acurácia diagnóstica.

6.2 Critérios de elegibilidade

População

Foram buscados estudos envolvendo pacientes acometidos por hanseníase, cujo tratamento continha rifampicina, dapsona ou ofloxacino e que houvesse suspeita clínica de resistência do *M. leprae* a esses fármacos.

Teste-índice

Foram buscados estudos avaliando o teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, que proporciona coloração enzimática em membrana e avaliação visual qualitativa dos resultados. Não foram de interesse estudos que utilizaram este teste-índice para uso exclusivo em detecção de *M. leprae*.

Padrão de referência

Foram buscados estudos que utilizaram qualquer padrão de referência, com o objetivo de ampliar os resultados obtidos e avaliar o escopo atual.

Desfechos

Foram buscados estudos que avaliaram acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade.

Delineamentos de estudos elegíveis

Foram buscados estudos de revisão sistemática e, complementarmente, estudos de acurácia diagnóstica que atendem aos critérios de elegibilidade deste estudo e que não tenham sido encontrados pelas revisões sistemáticas buscadas.

6.3 Estratégias de busca

Com base na pergunta de pesquisa e nos critérios de elegibilidade, foram realizadas buscas nas bases Medline (via PubMed), Embase, Lilacs, Web of Science, Scielo e BVS Hanseníase (Anexo 1). Não houve restrição por idioma nem por período em que se realizaram as buscas, sendo estas feitas em 01/06/2021.

6.4 Seleção de estudos

Os estudos foram selecionados por um avaliador. Preliminarmente, foram excluídos os registros duplicados. Na primeira fase de seleção foi feita avaliação conjunta de título e resumo. Em segunda fase foi feita avaliação do texto completo dos estudos incluídos na primeira fase.

6.5 Extração de dados

Os dados foram extraídos por um pesquisador, utilizando formulário padronizado. Este foi composto por campos para coleta de informações sobre o perfil dos estudos, desfechos clínicos, risco de viés e qualidade metodológica e qualidade da evidência.

6.6 Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos incluídos, foi utilizada a ferramenta QUADAS-2 (27) por meio do programa de computador Review Manager 5.4.1 (28). Esta ferramenta oferece questões sinalizadoras para quatro domínios de avaliação, quais sejam: seleção de pacientes, teste índice, padrão de referência e fluxo/tempo. As questões se diferem de acordo com dois estratos de avaliação: risco de viés e aplicabilidade, sendo que

para este último não se aplica o domínio fluxo/tempo. Tendo em vista que o resultado dos testes avaliados é dicotômico e não é dependente de um limiar, optou-se por excluir a questão sinalizadora “Se um limiar foi utilizado, este foi especificado?” no estrato de risco de viés do domínio teste índice.

Sobre avaliação de risco de viés em revisões sistemáticas, a despeito de as Diretrizes Metodológicas indicarem a utilização da ferramenta AMSTAR-2 (29), esta não foi utilizada pelo fato de ser voltada para a avaliação de estudos sobre intervenções terapêuticas. Para estudos de acurácia diagnóstica, a comunidade científica ainda não atingiu consenso sobre a melhor forma de se avaliar o risco de viés.

6.7 Análise dos dados

Foi realizada análise descritiva dos dados obtidos dos estudos incluídos, agregados por desfecho, incluindo replicação de meta-análise.

6.8 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (30), que considera o delineamento dos estudos, o risco de viés, a influência de evidências indiretas, a inconsistência e a imprecisão dos resultados. Como ferramenta, utilizou-se o GRADEpro GDT (31).

6.9 Resultados

Foram retornados 1017 resultados de busca considerando todas as bases utilizadas. Após exclusão de registros duplicados, seleção por títulos e resumos e seleção por textos completos, foi incluída uma revisão sistemática (**Figura 1**).

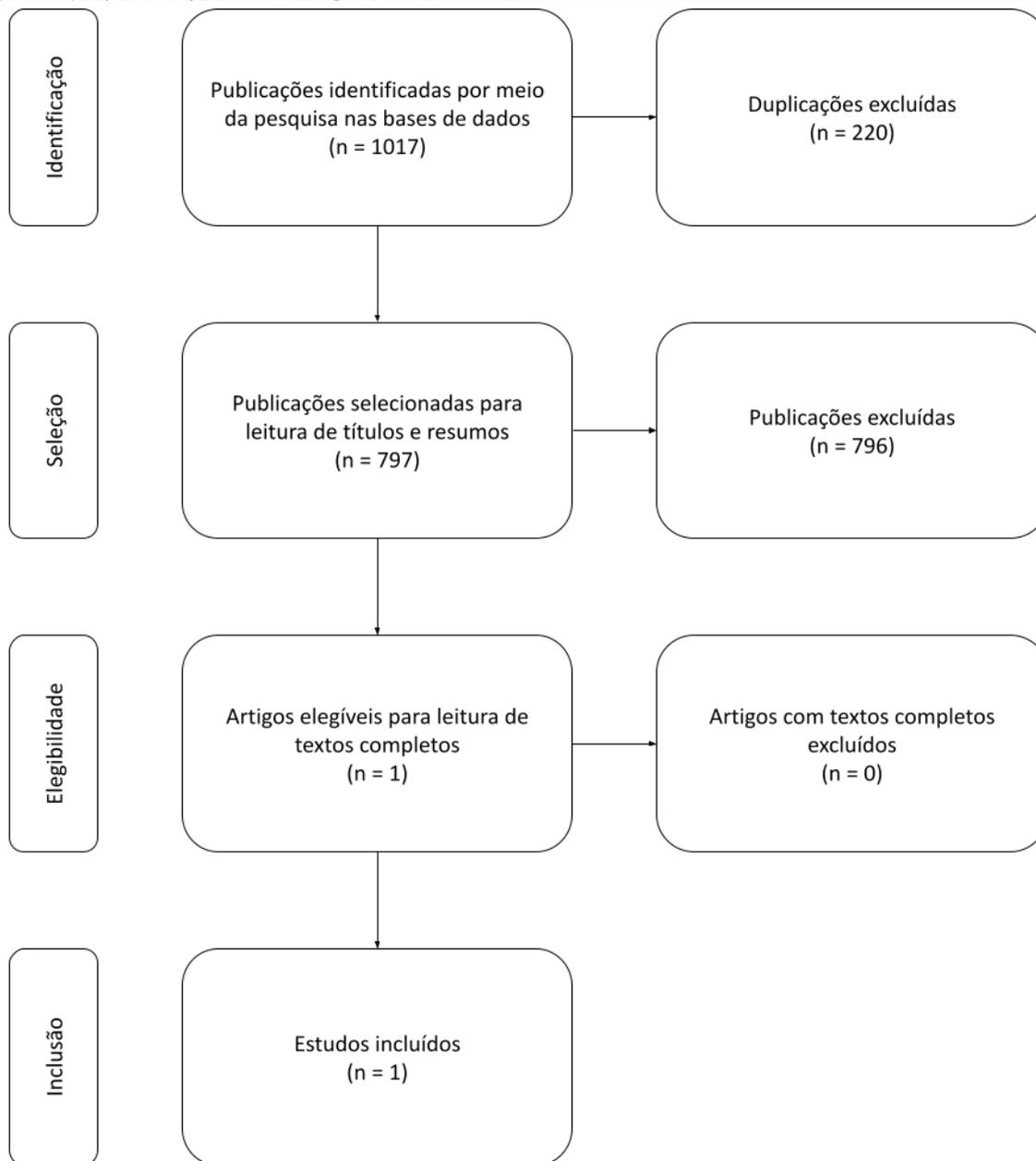


Figura 1. Fluxograma de busca PRISMA

6.9.1 Caracterização dos estudos incluídos

Incluiu-se a revisão sistemática de Andrade *et al.* (2021), cujo objetivo foi avaliar a acurácia diagnóstica e de rastreamento de testes para detecção de resistência antimicrobiana em hanseníase. Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, dois deles avaliaram o uso de teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (33,34). Estes estudos foram utilizados neste Parecer Técnico-Científico (Quadro 3).

Quadro 3. Caracterização dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Número de participantes	População	Tecnologia avaliada versus Comparador
Andrade, 2021	Revisão sistemática	Brasil	*	Estudos de acurácia diagnóstica	Qualquer teste de detecção de resistência versus qualquer padrão de referência
Cambau, 2010	Caso-controle	França	91	Amostras de biópsia de pele contendo cepas de <i>M. leprae</i>	teste <i>in vitro</i> , por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose versus inoculação em pata de camundongo
Cambau, 2012	Caso-controle	França	120	Amostras de biópsia de pele contendo cepas de <i>M. leprae</i>	teste <i>in vitro</i> , por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose versus sequenciamento genético

6.9.2 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Como os estudos incluídos utilizaram bancos de amostras biológicas pré-caracterizadas, a evidência disponível não diz respeito a uma configuração real de pacientes. Dessa forma, o conjunto de amostras positivas e negativas não correspondem à prevalência da doença na comunidade. Isso caracteriza um alto risco de viés de seleção, bem como diverge do contexto real de aplicação do teste.

No estudo de Cambau *et al.* (2010), informou-se que houve cegamento na aplicação do teste índice. Tal informação não consta e não é possível se subentender a partir do relato do estudo de Cambau *et al.* (2012). Não se identificaram preocupações em relação à aplicação e interpretação dos resultados do teste índice em relação à pergunta deste PTC.

Os testes de referência foram considerados como adequados para identificar corretamente a resistência de *M. leprae* aos medicamentos estudados. Contudo, no estudo de Cambau *et al.* (2012), não é possível identificar se os seus resultados foram avaliados sem o conhecimento dos do teste índice. Não se identificaram preocupações em relação à aplicação e interpretação dos resultados do padrão de referência em relação à pergunta deste PTC.

Com relação ao fluxo/tempo de aplicação dos testes, foram considerados como adequados os momentos de aplicação do teste índice e dos padrões de referência. Em cada estudo, os mesmos padrões de referência foram utilizados nas amostras e todas estas foram incluídas nas análises.

Em análise global, percebe-se que o risco de viés é baixo em quatro quesitos, incerto em dois e alto em outros dois. Já a aplicabilidade desperta baixa preocupação em quatro quesitos e alta em dois (**Figura 2** e **Figura 3**).

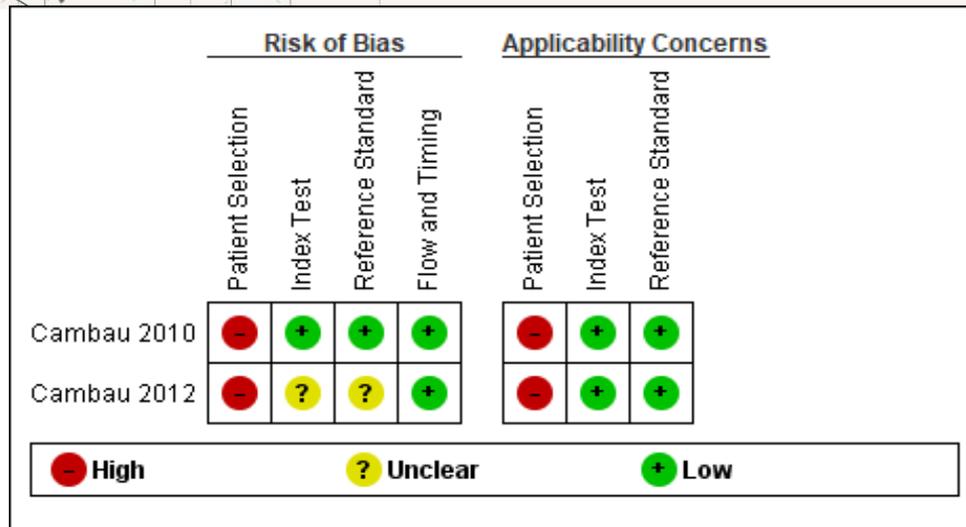


Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta QUADAS-2, estratificada por estudo.

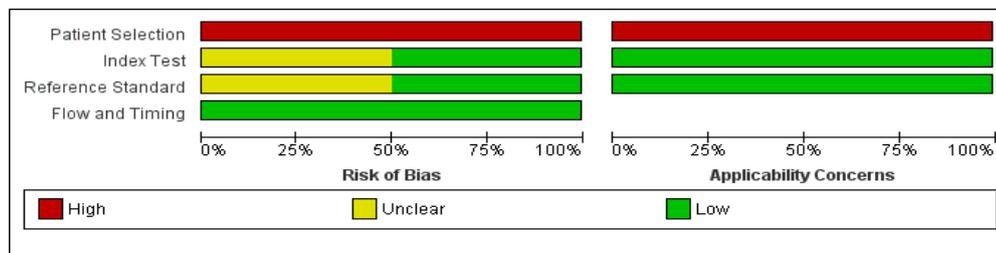


Figura 3. Avaliação geral da qualidade metodológica pela ferramenta QUADAS-2.

6.9.3 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Resistência a rifampicina

No estudo de Cambau *et al.* (2010), em que o padrão de referência foi o método do coxim plantar de camundongo, todas as quatorze amostras classificadas como resistentes a rifampicina e todas as 77 sensíveis a esse fármaco foram corretamente identificadas pela aplicação do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose. Isso significou sensibilidade de 100% (77% a 100%; IC_{95%}) e especificidade de 100% (95% a 100%; IC_{95%}).

Cambau *et al.* (2012) utilizaram o sequenciamento genético como padrão de referência e dispunham de dezesseis amostras resistentes e 104 sensíveis a rifampicina. Nesse estudo, também se observou sensibilidade de 100% (79% a 100%; IC_{95%}) e especificidade de 100% (97% a 100%; IC_{95%}) na aplicação do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose.

Resistência a dapsona

Assim como para rifampicina, todas as amostras resistentes e sensíveis a dapsona foram corretamente identificadas pela aplicação do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose. No estudo de Cambau *et al.* (2010), dezoito amostras eram resistentes e 73 sensíveis de acordo com o método do coxim plantar de camundongo. Já Cambau *et al.* (2012) dispuseram de 22 amostras resistentes e 98 sensíveis de acordo com sequenciamento genético.

A sensibilidade foi de 100% (81% a 100%; IC_{95%}) e 100% (85% a 100%; IC_{95%}) para, respectivamente, Cambau *et al.* (2010) e Cambau *et al.* (2012). A especificidade foi de 100% (95% a 100%; IC_{95%}) e 100% (96% a 100%; IC_{95%}) para, respectivamente, Cambau *et al.* (2010) e Cambau *et al.* (2012).

Resistência a ofloxacino

Para os testes de resistência a ofloxacino, os estudos dispunham de menor amostra resistente. Dentre as 91 amostras avaliadas por Cambau *et al.* (2010) por meio do método do coxim plantar de camundongo, uma era resistente e 90 eram sensíveis. Já o banco de amostras de Cambau *et al.* (2012) era composto por 60 biópsias de pele, das quais quatro eram resistentes e 56 sensíveis de acordo com sequenciamento genético.

Todos os resultados obtidos com os padrões de referência foram identificados com a aplicação do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose. No estudo de Cambau *et al.* (2010), a sensibilidade foi de 100% (3% a 100%; IC_{95%}) e a especificidade foi de 100% (96% a 100%; IC_{95%}). Já no relato de Cambau *et al.* (2012), observou-se sensibilidade de 100% (40% a 100%; IC_{95%}) e a especificidade de 100% (94% a 100%; IC_{95%}).

6.9.4 Avaliação da qualidade da evidência

A evidência sobre a sensibilidade do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose na detecção de resistência de *M. leprae* a rifampicina ou a dapsona foi considerada de baixa qualidade. Tal classificação é justificada em função de os estudos terem sido feitos em bancos de amostras, sendo esses com número reduzido de eventos. Para a detecção de resistência de *M. leprae* a ofloxacino, a evidência foi considerada de muito baixa qualidade. Além de os estudos terem utilizado bancos de amostras, aquelas com presença do evento eram escassas. A evidência seria de alta qualidade se os estudos fossem feitos recrutando pacientes consecutivos, em uma rotina normal de atendimento, numa quantidade calculada para identificar número de eventos suficientes e garantir robustez estatística (Anexo 2).

Sobre a especificidade do teste na detecção de resistência de *M. leprae* aos três fármacos analisados, a evidência foi considerada de moderada qualidade. Isso em função de os estudos terem sido feitos em bancos de amostras. A qualidade seria considerada alta se os estudos fossem feitos recrutando pacientes consecutivos, em uma rotina normal de atendimento (Anexo 2).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Parecer Técnico-Científico demonstrou as evidências disponíveis na literatura sobre os testes para detecção de resistência. Tanto a revisão sistemática encontrada como os estudos primários incluídos forneceram informações sobre a sensibilidade e especificidade dos testes avaliados. Contudo, para a elaboração de uma avaliação de custo-efetividade de teste diagnóstico, é indispensável dispor da incidência do evento na população de interesse.

O padrão-ouro para determinar a resistência de *M. leprae* a fármacos é o método do coxim plantar de camundongo. Trata-se de uma técnica que envolve modelos animais e cujo resultado é obtido após longo período de seguimento. Para a determinação da prevalência de resistência de *M. leprae* a fármacos para hanseníase, essa seria a técnica mais adequada. Contudo, não há estudos recentes contendo o cálculo desse indicador na população brasileira.

De acordo com a Revisão Sistemática avaliada pelo Parecer Técnico-Científico, os estudos sobre o teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose utilizaram como padrão de referência o sequenciamento genético e o método do coxim plantar de camundongo. A mesma Revisão Sistemática sintetizou as evidências sobre o uso de sequenciamento genético, sendo o método do coxim plantar de camundongo o padrão de referência nesse caso.

Atualmente, o SUS se utiliza de parcerias com institutos de pesquisa para realizar a vigilância da resistência a fármacos para hanseníase. Esses utilizam a técnica de sequenciamento genético para a detecção de *M. leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino. De acordo com a Revisão Sistemática e o Parecer Técnico-Científico, ainda que a evidência seja considerada de baixa a moderada qualidade, a sensibilidade e a especificidade do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose foi de 100% tanto em relação ao sequenciamento genético quanto ao método do coxim plantar de camundongo.

Dessa forma, assumindo-se a equivalência de desfechos para as intervenções comparadas, optou-se por realizar Análise de Custo-Minimização, conforme as Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica (35).

O algoritmo para uso das tecnologias não tem diferenças em função do uso de sequenciamento genético ou teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (Anexo 3). Assim, a única variável que influencia o resultado de custo-minimização é o custo do teste.

Observando os valores informados, a adoção do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose representa um custo-minimização 31,26% menor em relação ao sequenciamento genético atualmente realizado (**Tabela 1**).

Tabela 1. Valores dos testes comparados na análise de custo-minimização

Teste	Custo
GenoType LepraeDR®	R\$ 295,80
Sequenciamento genético	R\$ 430,31
Custo-minimização	- R\$ 134,51

* Custo do GenoType LepraeDR® (teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose) informado pela empresa detentora do registro no Brasil. Custo do sequenciamento genético informado pelo Laboratório de Hanseníase, da Fundação Oswaldo Cruz, responsável pela vigilância de resistência em hanseníase.

Sobre a sensibilidade da variável analisada, como esta foi informada pelos fornecedores das tecnologias, ou seja, não foi obtida por estimativa, considera-se o resultado final de custo-minimização não seria pronunciadamente afetado. Eventuais alterações podem ocorrer em função da atualização dos valores. Para fins de análise de sensibilidade, estabelecendo uma variação de 10% nos valores informados, o custo-minimização pode variar de -R\$ 147,73 até -R\$ 120,87.

7.2 Análise de impacto orçamentário

A análise impacto orçamentário foi realizada na perspectiva do SUS, para um horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026), a partir da incorporação da tecnologia teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para diagnóstico de mutações do *M. leprae* que lhe conferem resistência aos antimicrobianos rifampicina, dapsona ou ofloxacino.

Atualmente, o Brasil adota a meta proposta pela OMS de realizar a vigilância de resistência em 10% dos pacientes diagnosticados com hanseníase multibacilar (resistência primária). Além disso, casos de recidiva também tem indicação para investigação de resistência secundária a antimicrobianos. Para o PCDT Hanseníase, pretende-se considerar como elegíveis três novas populações para investigação de resistência secundária (Anexo 3). Dessa forma, considerando dados de 2019⁵, havia elegibilidade de investigação de resistência em 3.814 pacientes e pretende-se alcançar 8.200 com a inclusão dos novos critérios de elegibilidade (

Tabela 2). Em 2019, a capacidade de atendimento com a tecnologia e estrutura atuais do SUS foi de 862 investigações de resistência foram realizadas, que representa 22,6% da população atualmente elegível e 10,5% da população proposta.

Para subsidiar a análise, foram calculados quatro cenários para cada população, conforme sua situação de vigência (atual ou pretendida) para investigação de resistência a antimicrobianos (**Quadro 4**).

⁵ Em virtude da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo coronavírus (COVID-19), observou-se maior subnotificação de dados a partir de 2020. Para projeções, é prudente considerar dados até 2019.

Em todos os cenários estimados, observa-se redução de previsão orçamentária considerando a incorporação do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no SUS (Anexo 4). Considerando a introdução gradativa da tecnologia na rede após a potencial incorporação, bem como a capacidade disponibilizada ao SUS pelos parceiros que realizam sequenciamento genético para investigação de resistência, o Cenário 4 parece ser o mais ajustado à potencial incorporação. Assim sendo, para a população atualmente elegível e para aquela pretendida, observa-se redução na alocação orçamentária em 5 anos de cerca de R\$ 3,4 milhões e R\$ 8,9 milhões, respectivamente (**Tabela 3**).

Tabela 2. Quantidade de pacientes elegíveis para investigação de resistência de *M. leprae* a fármacos, conforme situação vigente, 2019

Critérios de elegibilidade	Vigente	Quantidade
Vigilância de resistência em 10% dos casos de hanseníase MB	Sim	2.204
Casos de recidiva	Sim	1.610
<i>Subtotal</i>		<i>3.814</i>
IB > 3,0 com lesões infiltradas e hansenomas, a qualquer momento após finalização adequada de tratamento; ou Reações hansênicas reentrantes por mais de 3 anos, não responsivos ao tratamento com corticosteroides sistêmicos ou talidomida, a qualquer momento após finalização adequada de tratamento	Não	1.235
Pacientes que não realizaram tratamento adequado	Não	3.151
<i>Subtotal</i>		<i>4.386</i>
Total		8.200

IB: índice baciloscópico; MB: multibacilar.

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan.

Quadro 4. Cenários para análise de impacto orçamentário da incorporação do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no SUS.

Cenário	Descrição
1	Substituição total da tecnologia atual a partir do primeiro ano
2	Taxa de difusão da tecnologia proposta de 20% ao ano
3	Taxa de difusão da tecnologia proposta de 20% ao ano, considerando taxa de capacidade de atendimento com a tecnologia atual (capacidade por população)
4	Taxa de difusão da tecnologia proposta de 20% ao ano, considerando a capacidade de atendimento com a tecnologia atual

Tabela 3. Impacto orçamentário de cenários calculados de acordo com a população elegível, 2022 a 2026.

Cenário	População elegível	
	Atual	Pretendida
1	-R\$ 2.565.105,70	-R\$ 5.514.910,00
2	-R\$ 1.539.063,42	-R\$ 3.308.946,00
3	-R\$ 4.079.613,66	-R\$ 9.624.175,56
4	-R\$ 3.380.445,97	-R\$ 8.882.321,12

7.3 Discussão das evidências

A utilização do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose em banco de amostras, considerando os padrões de referência utilizados - método do coxim plantar de camundongo ou sequenciamento genético, foi capaz de identificar corretamente 100% daquelas contendo *M. leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino e 100% daquelas sem *M. leprae* resistente a esses fármacos. Tendo em vista a amostragem utilizada e o intervalo de confiança no nível de 95%, para resistência a rifampicina ou dapsona a sensibilidade mínima foi de, respectivamente, 77% e 81% e a especificidade mínima foi de 95% considerando ambos os fármacos. Já para ofloxacino, observou-se grande variação na sensibilidade, com o valor mínimo de 3% em um estudo e 40% em outro. A especificidade do teste foi mais robusta, com mínimo de 94% para ofloxacino e 95% para rifampicina e dapsona.

Em análise de custo-minimização, em que o custo do teste foi a única variável capaz de influenciar o resultado, observou-se 31,26% de redução no valor monetário necessário para a realização de uma investigação de resistência. Já na análise de impacto orçamentário, mantendo-se os critérios atuais para investigação de resistência, estima-se redução de aproximadamente R\$ 3,4 milhões na alocação de recursos. Ampliando-se os critérios, o que reforça a vigilância da resistência e previne a disseminação de *M. leprae* resistente, a redução estimada foi de cerca de R\$ 8,9 milhões.

A evidência seria de melhor qualidade se houvesse estudos com recrutamento de pacientes em contexto real de atendimento, sendo esses em quantidades suficientes para obtenção de número razoável de eventos (amostras contendo *M. leprae* resistente aos fármacos). Isso garantiria uma amostra com prevalência de resistência mais próxima daquela da população e uma variação menor nos intervalos de confiança, principalmente naqueles sobre os desfechos de sensibilidade. Contudo, por ser de pequena quantidade a resistência de *M. leprae* aos fármacos da PQT e aos esquemas substitutivos, estudos com quantidade razoável de pacientes tendem a ser dispendiosos e de difícil execução. Pelo fato

da hanseníase ser uma doença negligenciada, o custeio e a execução de estudos sobre ela são grandes desafios para comunidade científica e governos (36).

Uma limitação para o Parecer Técnico-Científico é a escassez de estudos na literatura sobre detecção de *M. leprae* resistente a fármacos. Apenas uma Revisão Sistemática foi encontrada, sendo que sobre o teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose foram incluídos dois estudos - um resumo apresentado em evento científico e um estudo publicado em periódico indexado. A publicação dos mesmos ocorreu, respectivamente, em 2010 e 2012. Portanto, são quase dez anos sem publicação de novos estudos sobre o teste. Tendo em vista os resultados promissores obtidos, seria esperado que estudos de maior qualidade metodológica tivessem sido conduzidos. Contudo, como discutido, o fato da hanseníase ser uma doença negligenciada pode ser uma das causas dessa escassez de informações.

A escassez de informações sobre a prevalência de pacientes acometidos por hanseníase e infectados por *M. leprae* resistente aos fármacos do esquema padrão é um fator limitante importante. Isso impossibilitou a elaboração de uma análise de custo-efetividade. Contudo, o Parecer Técnico-Científico evidenciou, ainda que com qualidade de baixa a moderada, a equivalente acurácia entre o teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose e o sequenciamento genético. Dessa forma, a análise de custo-minimização realizada é capaz de subsidiar a tomada de decisão.

Sobre a análise de impacto orçamentário, é importante ressaltar que a capacidade atual dos parceiros do SUS para realizar investigações de resistência por meio de sequenciamento genético é uma variável importante para a estimativa final de redução de alocação orçamentária. Essa capacidade não é devida exclusivamente aos parceiros em si, mas também é dependente da identificação, nos níveis de atenção, de pacientes elegíveis para investigação de resistência. Por isso, independentemente de qual seja a tecnologia a ser utilizada para a investigação de resistência, é importante que os respectivos critérios a serem definidos em PCDT sejam adequadamente implementados.

Quadro 5. Destaque de atividades do Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR), 2018.

OBJETIVO ESTRATÉGICO 4				
Otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal.				
Objetivos principais	Intervenções estratégicas	Atividades	Áreas coordenadoras	Setores envolvidos
OBJETIVO 9 Promover o uso racional de antimicrobianos no	9.1 Aprimorar as intervenções no setor de saúde visando qualificar a prescrição,	9.1.2 Elaborar e atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de doenças infecciosas abrangendo o tema de AMR	DGTIS/SCTIE/MS	MS

âmbito da saúde humana.	dispensação e uso de antimicrobianos.	9.1.3. Avaliar métodos diagnósticos para identificação oportuna da AMR nos serviços de saúde.	MS: CGLAB/DEVIT/SVS CGPNCT/DEVIT/SVS CGHDE/DEVIT/SVS	MS Anvisa
-------------------------	---------------------------------------	---	--	--------------

A resistência de micro-organismos a fármacos é um desafio de saúde pública. Observa-se que esse fenômeno, apesar de natural, tem ocorrido de forma mais pronunciada em função do uso inadequado de antimicrobianos, deficiências em programas de prevenção e controle de infecções, produção de antimicrobianos de baixa qualidade, desenvolvimento insuficiente de técnicas e testes laboratoriais, deficiências na vigilância e monitoramento de eventos, bem como insuficiente regulamentação e fiscalização do uso de antimicrobianos. Nesse contexto, em 2018, o Ministério da Saúde publicou o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR) (37). Essa iniciativa convergiu com o Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos, estabelecido pela aliança entre Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). Dentre as atividades, destacam-se duas sobre, respectivamente, atualização de PCDT de doenças infecciosas e avaliação de métodos diagnósticos de resistência a antimicrobianos. Ambas as atividades fazem parte de uma mesma intervenção estratégica, contida em um mesmo objetivo dentro do Objetivo Estratégico 4: otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal. O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) é responsável pela coordenação de uma das atividades e a Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE/DCCI/SVS/MS) é corresponsável pela coordenação de outra (**Quadro 5**). Portanto, a avaliação da incorporação do GenoType LepraeDR[®], único teste registrado na Anvisa para detecção de *M. leprae* resistente a fármacos utilizados no tratamento de pessoas acometidas por hanseníase, é uma importante ação para o cumprimento do PAN-BR pelo MS.⁶

⁶ Nota: Em virtude de alteração na estrutura do Ministério da Saúde, as áreas coordenadoras tiveram seus nomes alterados. Onde se lê “DGTIS/SCTIE/MS”, leia-se “DGITIS/SCTIE/MS”. Onde se lê “CGLAB/DEVIT/SVS”, leia-se “CGLAB/DAEVS/SVS”. Onde se lê “CGPNCT/DEVIT/SVS”, leia-se “CGDR/DCCI/SVS”. Onde se lê “CGHDE/DEVIT/SVS”, leia-se “CGDE/DCCI/SVS”.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁷, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*⁸, *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*⁹, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*¹⁰.

Não foram encontradas avaliações deste teste por essas agências.

9. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O teste avaliado, teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, demonstrou alta capacidade de identificar *M. leprae* resistente a rifampicina e dapsona, que são dois dos três fármacos do esquema padrão de PQT utilizado por pessoas acometidas por hanseníase. Além disso, observou-se que o teste tem alta capacidade para identificar *M. leprae* sensíveis a esses fármacos e a ofloxacino, que compõe esquemas substitutivos de tratamento. Para a detecção de *M. leprae* resistente a ofloxacino, há necessidade de estudos contendo maior quantidade de eventos, de forma a melhorar a avaliação da precisão do teste e, conseqüentemente, a robustez estatística.

A despeito da qualidade da evidência ter sido considerada moderada para a especificidade em todos os cenários e baixa para a sensibilidade na detecção de *M. leprae* resistente a rifampicina e dapsona, os requisitos necessários para a obtenção de melhor evidência são dificultados pelo fato de a hanseníase ser uma doença negligenciada, ou seja, com baixo interesse econômico por parte dos financiadores de desenvolvimento tecnológico e científico. Para ofloxacino, como é muito baixa a prevalência de *M. leprae* resistente, dificulta-se ainda mais pela necessidade de estudos com elevado número amostral. Considerando os desfechos de especificidade, a evidência de moderada qualidade permite melhor confiança nos resultados, tendo em vista a boa precisão do teste.

A incorporação no SUS do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose permitirá a ampliação da investigação de resistência a antimicrobianos utilizados no tratamento de pacientes acometidos por hanseníase. Isso reforçará as ações de vigilância em saúde, proporcionará melhor escolha de esquemas de tratamento, reduzirá as manifestações clínicas em pacientes com *M. leprae* resistentes e contribuirá para a redução da carga de hanseníase no país.

⁷ Disponível em <https://www.nice.org.uk/>.

⁸ Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

⁹ Disponível em <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>

¹⁰ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

10. 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 qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

11. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 95 foi realizada entre os dias 22/11/2021 e 01/12/2021. Foram recebidas 51 contribuições, sendo 11 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 40 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados. O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

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

11.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 11 contribuições de cunho técnico-científico. Todas as contribuições (100%) concordaram com a recomendação inicial da Conitec. Não foram adicionadas evidências que pudessem alterar a recomendação inicial.

Perfil dos participantes

Apenas 2 contribuições foram realizadas por pessoas jurídicas (18,2%) e as demais foram enviadas por pessoas físicas (81,8%). Dentre os participantes, a maioria se declarou branco (89%) e do sexo feminino (67%). A faixa etária mais frequente foi de 25 a 39 anos (67%). A região sudeste se apresentou como a mais contributiva (55%).

Tabela 4. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 95, de acordo com a origem.

Característica	N (%)
Pessoa física	9 (81,8%)
Paciente	0
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0
Profissional de saúde	7
Interessado no tema	2
Pessoa jurídica	2 (18,2%)
Empresa	-
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	-
Sociedade médica	2
Outra	-

Destaques das contribuições

“(...) Embora não se tenha evidenciado aumento significativo na proporção de resistência medicamentosa para as drogas da PQT nas últimas décadas, a vigilância nos casos de resistência bacilar é preocupação devido o arsenal terapêutico restrito, sendo estimulada pela Organização Mundial da Saúde (Cambau et al., 2018). O teste qualitativo in vitro por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose demonstrou alta capacidade de identificar o *M. leprae* resistente à rifampicina e dapsona, dois dos três fármacos do esquema padrão de PQT. Além de o teste apresentar alta capacidade para identificar *M. leprae* sensíveis a esses fármacos e ao ofloxacino, que compõem esquemas substitutivos de tratamento. Destaca-se a recente incorporação do antibiótico claritromicina para o tratamento da hanseníase no Brasil, em casos resistentes à rifampicina ou à rifampicina e ofloxacina, sendo essencial a comprovação molecular dessas cepas bacilares, evitando-se a utilização indevida dessa nova arma terapêutica (...)”

Sociedade Brasileira de Dermatologia

“(…) Como descrito no texto do relatório nº 95, essa terceirização de sequenciamento genético possui um custo maior (R\$ 430,31) do que a técnica proposta (R\$ 295,80). Embora exista cada dia mais demanda dos laboratórios em todo mundo pela técnica de sequenciamento, os equipamentos para a execução dessas técnicas custam mais de \$ 150.000,00 (dólares), o que inviabiliza a fácil e rotineira aquisição pelos laboratórios que necessitam desta técnica, além do alto custo dos reagentes para sua realização. Nesse sentido, o produto GenoType LepraeDR® VER 1.0 recomendado na consulta pública nº 95 demonstra grande vantagem, pois trata-se de uma técnica mais barata devido aos materiais e equipamentos utilizados no processo, com custo médio de R\$ 14.000,00. Um ponto importante na utilização dessa metodologia é a fácil identificação da resistência, uma vez que é realizada de forma visual - pelo aparecimento de bandas na fita de nitrocelulose, não necessitando de softwares e/ou profissionais especializados para identificar mutações presentes na amostra. (...)”

Laboratório de Patologia Molecular e Biotecnologia – Universidade Federal de Uberlândia.

“(…) Considerando que 15% dos casos novos no Brasil já estão resistentes à rifampicina, única droga bactericida no sistema, torna-se urgente o incremento de ferramenta que avalie resistência por genotipagem do micobacterium (...)”

Marco Andrey Cipriani Frade – Profissional de Saúde

“(…) A prevalência atual da resistência primária e secundária na hanseníase é desconhecida devido à falta de disponibilidade dos testes moleculares, principalmente em países altamente endêmicos como o Brasil. O uso do PCR em tempo auxiliará muito na investigação dos casos de resistência, insuficiência terapêutica e recidiva., (...)”

Marcio Cesar Reino Gaggini – Profissional de Saúde

11.2 Contribuições de experiência ou opinião

Foram recebidas 40 contribuições de experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema. 39 contribuições concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 01 afirmou não saber opinar sobre o tema. Não foram adicionadas evidências que pudessem alterar a recomendação inicial.

Perfil dos participantes

Das 40 contribuições recebidas, 01 foi realizada por pessoa jurídica (4,88%) e as demais foram enviadas por pessoas físicas (95,12%). Dentre os participantes, a maioria se declarou branco (59%) e do sexo feminino (90%). A faixa etária mais frequente foi de 40 a 59 anos (56%). A região sudeste se apresentou como a mais contributiva (43%).

Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 95, de acordo com a origem.

Característica	N (%)
<i>Pessoa física</i>	39 (95,12%)
Paciente	1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	2
Profissional de saúde	26
Interessado no tema	10
<i>Pessoa jurídica</i>	1 (4,88%)
Empresa	1
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	-
Sociedade médica	-
Outra	1

Destaques das contribuições

“(…) A descentralização do diagnóstico de resistência é uma iniciativa que merece todos nosso apoio e parabenização pela iniciativa. (...)”

Maria Leide Wand Del rey de Oliveira – Profissional de Saúde

“(…) Meu pai tem hanseníase e está em tratamento pela poliquimioterapia. Ele tem respondido bem ao tratamento. Porém tenho ouvido casos de pessoas em que a reação ao remédio causa mais dor e mal estar do que a própria doença. Outras pessoas apresentam manchas e escurecimento da pele devido à medicação, o que tem efeito psicológico e social relevante e também precisa ser levado em conta pelas autoridades de saúde. Exames que avaliem o bom funcionamento dos tratamentos vigentes são importantes para que novas possibilidades sejam criadas. Nosso país possui o 2º maior número de casos no mundo e depender de uma única fonte de tratamento não é o caminho para controlar essa doença, tão degradante quando não diagnosticada e tratada corretamente. (...)”

Familiar de paciente acometido/Pernambuco

11.3 Avaliação global das contribuições

Foram recebidas 51 contribuições na consulta pública 95/2021. Dessas, 50 (98,04%) foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec e 01 (1,96%) declarou não saber opinar sobre o tema. Nenhuma opinião contrária foi registrada.

No geral, analisadas as contribuições, observou-se que não foram apresentados argumentos que indicassem a necessidade de mudança de entendimento acerca de recomendação preliminar.

De forma majoritária (98,04%) das opiniões fortalecem a decisão, principalmente com argumentos baseados na expectativa positiva com a nova tecnologia e a possibilidade de ampliação do acesso ao diagnóstico, tratamento e vigilância da hanseníase resistente no Brasil.

Não foram adicionadas na CP evidências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório de recomendação.

12. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do plenário, presentes na 104ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do teste qualitativo *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose, para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente a rifampicina, dapsona ou ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos.

As contribuições recebidas durante Consulta Pública não acrescentaram evidência que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o registro de deliberação nº 684/2021.

13. DECISÃO

14. REFERÊNCIAS

1. Faria L, Santos LA de C. A hanseníase e sua história no Brasil: a história de um “flagelo nacional.” *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* [Internet]. 2015 Dec;22(4):1491–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702015000401491&lng=pt&tlng=pt
2. Moreira AS, Santos RCR dos, Bastos RR, Silva JV da, Santos PM dos. Baciloscopia da conjuntiva no diagnóstico e acompanhamento de pacientes portadores de hanseníase. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2006 Dec;69(6):865–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492006000600015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
3. Francheschi DSA, do Sacramento WS, Mazini PS, Visentainer JEL. Hanseníase no Mundo Moderno: O Que Sabemos Sobre a Influência Genética do Hospedeiro no seu Controle? *Arq Med*. 2009;23(4):159–65.
4. Cunha AZS da. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2002;7(2):235–42. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000200004&lng=pt&tlng=pt
5. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2002 Aug;35(4):363–75. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000400014&lng=pt&tlng=pt
6. Job CK, Kearney M, Jayakumar J, Gillis TP. Transmission of Leprosy: A Study of Skin and Nasal Secretions of Household Contacts of Leprosy Patients Using PCR. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2008 Mar 1;78(3):518–21. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.2008.78.518>
7. SUZUKI K, AKAMA T, KAWASHIMA A, YOSHIHARA A, YOTSU RR, ISHII N. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. *J Dermatol* [Internet]. 2012 Feb;39(2):121–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1346-8138.2011.01370.x>
8. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011 Jun;11(6):464–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309911700068>
9. de Souza VNB, Pereira ana C. Genética humana na susceptibilidade à hanseníase. *Hansen Int* [Internet]. 2007;32(1):81–93. Available from: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/index.php/hansenologia/article/view/35199/33665>
10. Lavania M, Katoch K, Katoch VM, Gupta AK, Chauhan DS, Sharma R, et al. Detection of viable *Mycobacterium leprae* in soil samples: Insights into possible sources of transmission of leprosy. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2008

Sep;8(5):627–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134808001226>

11. Wahyuni R, Adriaty D, Iswahyudi I, Prakoeswa CRS, Agusni I, Izumi S. Mycobacterium leprae in Daily Water Resources of Inhabitants Who Live in Leprosy Endemic Area of East Java. *Indones J Trop Infect Dis* [Internet]. 2010 May 3;1(2):65. Available from: <http://e-journal.unair.ac.id/index.php/IJTID/article/view/2164>
12. da Silva MB, Portela JM, Li W, Jackson M, Gonzalez-Juarrero M, Hidalgo AS, et al. Evidence of zoonotic leprosy in Pará, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. Pluschke G, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018 Jun 28;12(6):e0006532. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0006532>
13. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. Franco-Paredes C, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Apr 27;14(4):e0008276. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008276>
14. Deps P, Rosa PS. One Health and Hansen's disease in Brazil. Avanzi C, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 May 27;15(5):e0009398. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009398>
15. Talhari S, Neves RG. Hanseníase. 3rd ed. Manaus: Gráfica Tropical; 1997.
16. Brasil. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 58 p.
17. Brasil. Guia prático sobre a hanseníase. 1st ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017. 68 p.
18. Brasil. Guia de Vigilância em Saúde. 3rd ed. de Oliveira WK, editor. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. 740 p.
19. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2006 Apr;19(2):338–81. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.19.2.338-381.2006>
20. Mendonça VA, Costa RD, Melo GEBA de, Antunes CM, Teixeira AL. Imunologia da hanseníase. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2008 Aug;83(4):343–50. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962008000400010&lng=pt&tlng=pt
21. van Hooij A, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, Wilson L, Batista da Silva M, Salgado CG, et al. Field-friendly serological tests for determination of M. leprae-specific antibodies. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 21;7(1):8868. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-07803-7>
22. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/274127>
23. World Health Organization. Weekly epidemiological record [Internet]. Geneva; 2020. Available from:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334140/WER9536-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>

24. Brasil. Boletim Epidemiológico de Hanseníase [Internet]. 1st ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 51 p. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniaze-2020>
25. Thappa D, Malathi M. Fixed-duration therapy in leprosy: Limitations and opportunities. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2013;58(2):93. Available from: <http://www.e-ijd.org/text.asp?2013/58/2/93/108029>
26. Hain Lifescience GmbH. GenoType LepraeDR VER 1.0. Instruções de uso. IFU-320-06 [Internet]. 2018. p. 12. Available from: <https://mobiuslife.com.br/teste-suscetibilidade-drogas/genotype-lepraedr-2/>
27. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 18;155(8):529. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
28. The Cochrane Collaboration. Review Manager(RevMan). 2020.
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
30. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013 [Internet]. The GRADE Working Group; 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
31. Evidence Prime Inc. GRADEpro GDT: GRADE pro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University; 2020. Available from: <https://gradepro.org/cite/gradepro.org>
32. Andrade ESN, Brandão JG, da Silva JS, Kurizky PS, Rosa PS, de Araújo WN, et al. A systematic review and meta-analysis of studies on the diagnostic accuracy and screening of tests to detect antimicrobial resistance in leprosy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 May;100(1):115325.
33. Cambau E, Tejmar-Kolar L, Chauffour-Nevejans A, Roth Dit Bettoni R, Jarlier V. Surveillance of antibiotic resistance in leprosy by a new molecular test, the GenoType® LepraeDR. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2010;16(S2):S55. Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)64428-1/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)64428-1/pdf)
34. Cambau E, Chauffour-Nevejans A, Tejmar-Kolar L, Matsuoka M, Jarlier V. Detection of antibiotic resistance in leprosy using GenoType LepraeDR, a novel ready-to-use molecular test. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(7):e1739.
35. Brasil. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
36. World Health Organization. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for

neglected tropical diseases 2021-2030 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. 177 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>

37. Brasil. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR) [Internet]. 1st ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. 24 p. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/antimicrobianos/plano-nacional-antimicrobianos-pan-br-14fev19-isbn.pdf/view>

15. ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca

MEDLINE		
Número da busca	Busca	Resultado
19	#4 AND #5 AND #17 AND #18	174
18	(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:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])	5.741.570
17	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	99.340
16	gyra	3.615
15	rpob	4.284
14	folp1	48
13	*quinolone*	23.772
12	"Quinolones"[Mesh]	49.143
11	ofloxacin	15.892
10	"Ofloxacin"[Mesh]	7.450
9	rifampin OR rifampicin	31.284
8	"Rifampin"[Mesh]	18.354
7	dapsone	6.750
6	"Dapsone"[Mesh]	4.909
5	resist*	1.231.968
4	#1 OR #2 OR #3	36.022
3	hansen*[Title/Abstract]	6.214
2	lepr*[Title/Abstract]	28.413
1	"Leprosy"[Mesh]	22.595

EMBASE	
Busca	Resultado
('leprosy'/exp OR 'lepr*':ti,ab OR 'hansen*':ti,ab) AND resist* AND ('dapsone'/exp OR dapsone OR 'rifampicin'/exp OR rifampin OR rifampicin OR 'ofloxacin'/exp OR ofloxacin OR 'quinolone derivative'/exp OR quinolone* OR folp1 OR rpob OR gyra) AND ('sensitiv*':ti,ab OR 'sensitivity and specificity'/exp OR 'diagnose':ti,ab OR 'diagnosed':ti,ab OR 'diagnoses':ti,ab OR 'diagnosing':ti,ab OR 'diagnosis':ti,ab OR 'diagnostic':ti,ab OR 'diagnosis'/de OR 'differential diagnosis'/de OR 'diagnosis'/de OR ('diagnostic equipment'/de OR 'diagnostic error'/de OR 'diagnostic imaging'/de OR 'diagnostic services'/de))	334

LILACS	
Busca	Resultado
(mh:Hanseníase OR lepr\$ OR hansen\$) AND (resist\$) AND (mh:Dapsona OR dapson\$ OR mh:Rifampina OR rifamp\$ OR mh:Ofloxacino OR ofloxacin\$ OR mh:Quinolonas OR \$quinolon\$ OR folp1 OR rpob OR gyra)	43

WEB OF SCIENCES		
Número da busca	Busca	Resultados
# 13	#12 AND #4 AND #3 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	370
# 12	#11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	75.213
# 11	TÓPICO: (gyra) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	3.826
# 10	TÓPICO: (rpob) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	4.581
# 9	TÓPICO: (folp1) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	45
# 8	TÓPICO: (*quinolon*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	40.043
# 7	TÓPICO: (ofloxacin*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	8.148
# 6	TÓPICO: (rifampi*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	24.500
# 5	TÓPICO: (dapson*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	4.453
# 4	TÓPICO: (resist*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	2.345.813
# 3	#2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	37.161
# 2	TÓPICO: (hansen*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	14.138
# 1	TÓPICO: (lepr*) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos	23.737

SCIELO	
Busca	Resultado
(mh:Hanseníase OR lepr\$ OR hansen\$) AND (resist\$) AND (mh:Dapsona OR dapson\$ OR mh:Rifampina OR rifamp\$ OR mh:Ofloxacino OR ofloxacin\$ OR mh:Quinolonas OR \$quinolon\$ OR folp1 OR rpob OR gyra)	10

BVS Hanseníase	
Busca	Resultado
(mh:Hanseníase OR lepr\$ OR hansen\$) AND (resist\$) AND (mh:Dapsona OR dapson\$ OR mh:Rifampina OR rifamp\$ OR mh:Ofloxacino OR ofloxacin\$ OR mh:Quinolonas OR \$quinolon\$ OR folp1 OR rpob OR gyra)	77

Anexo 2. Síntese dos achados conforme o sistema GRADE

Pergunta: Deve-se usar teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para diagnosticar *M. leprae* resistente a rifampicina em pacientes com hanseníase?

Sensibilidade		0,77 para 1,00		Prevalência na amostra	14,2%				
Especificidade		0,95 para 1,00							
Desfecho	Nº de estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem reduzir a qualidade da evidência					Efeito por 100 pacientes	Qualidade da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 14,2%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com <i>M. leprae</i> resistente a rifampicina)	2 (30)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	11 para 14	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo <i>M. leprae</i> resistente a rifampicina)								0 para 3	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem <i>M. leprae</i> resistente a rifampicina)	2 (181)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	82 para 86	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-positivos (Pacientes com <i>M. leprae</i> resistente a rifampicina incorretamente classificados)								0 para 4	

Notas

- Os testes foram feitos em bancos de amostras, não em população exposta.
- Amostra pequena proporciona imprecisão nos resultados.

Pergunta: Deve-se usar teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para diagnosticar *M. leprae* resistente a dapsona em pacientes com hanseníase?

Sensibilidade	0,81 para 1,00
Especificidade	0,95 para 1,00

Prevalência na amostra	19%
------------------------	-----

Desfecho	Nº de estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem reduzir a qualidade da evidência					Efeito por 100 pacientes		Qualidade da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 19%		
Verdadeiros-positivos (pacientes com <i>M. leprae</i> resistente a dapsona)	2 (40)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	15 para 19	⊕⊕○○ BAIXA	
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo <i>M. leprae</i> resistente a dapsona)								0 para 4		
Verdadeiros-negativos (pacientes sem <i>M. leprae</i> resistente a dapsona)	2 (171)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	77 para 81	⊕⊕⊕○ MODERADA	
Falsos-positivos (Pacientes com <i>M. leprae</i> resistente a dapsona incorretamente classificados)								0 para 4		

Notas

- Os testes foram feitos em bancos de amostras, não em população exposta.
- Amostra pequena proporciona imprecisão nos resultados.

Pergunta: Deve-se usar teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para diagnosticar *M. leprae* resistente a ofloxacino em pacientes com hanseníase?

Sensibilidade	0,03 para 1.00
Especificidade	0,94 para 1.00

Prevalência na amostra	3,3%
------------------------	------

Desfecho	Nº de estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem reduzir a qualidade da evidência					Efeito por 100 pacientes	Qualidade da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 3,3%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com <i>M. leprae</i> resistente a ofloxacino)	2 (5)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	0 para 3	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo <i>M. leprae</i> resistente a ofloxacino)								0 para 3	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem <i>M. leprae</i> resistente a ofloxacino)	2 (146)	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	91 para 97	⊕⊕⊕○ MODERADA
Falsos-positivos (Pacientes com <i>M. leprae</i> resistente a ofloxacino incorretamente classificados)								0 para 6	

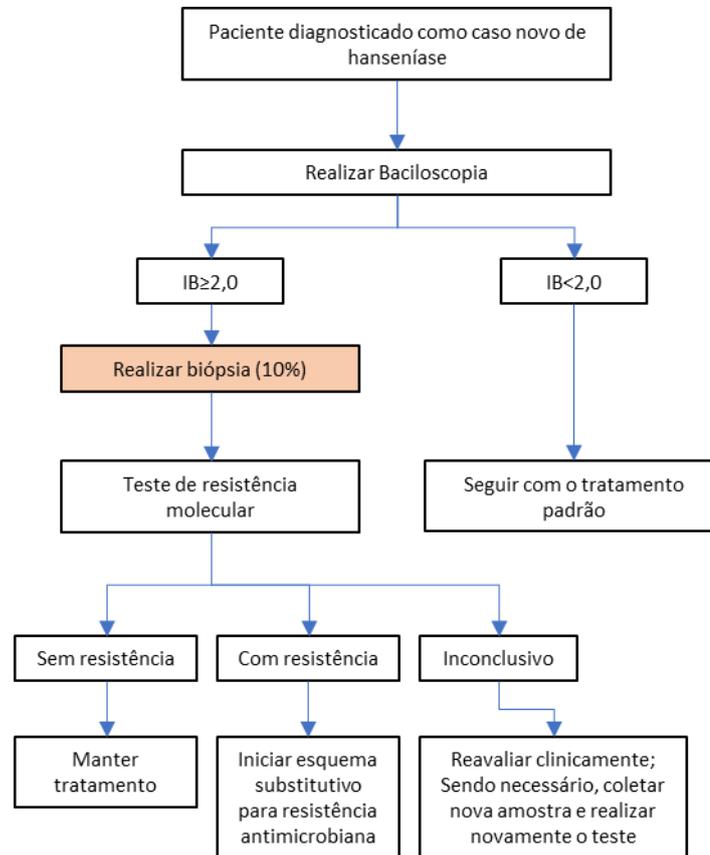
Notas

a. Os testes foram feitos em bancos de amostras, não em população exposta.

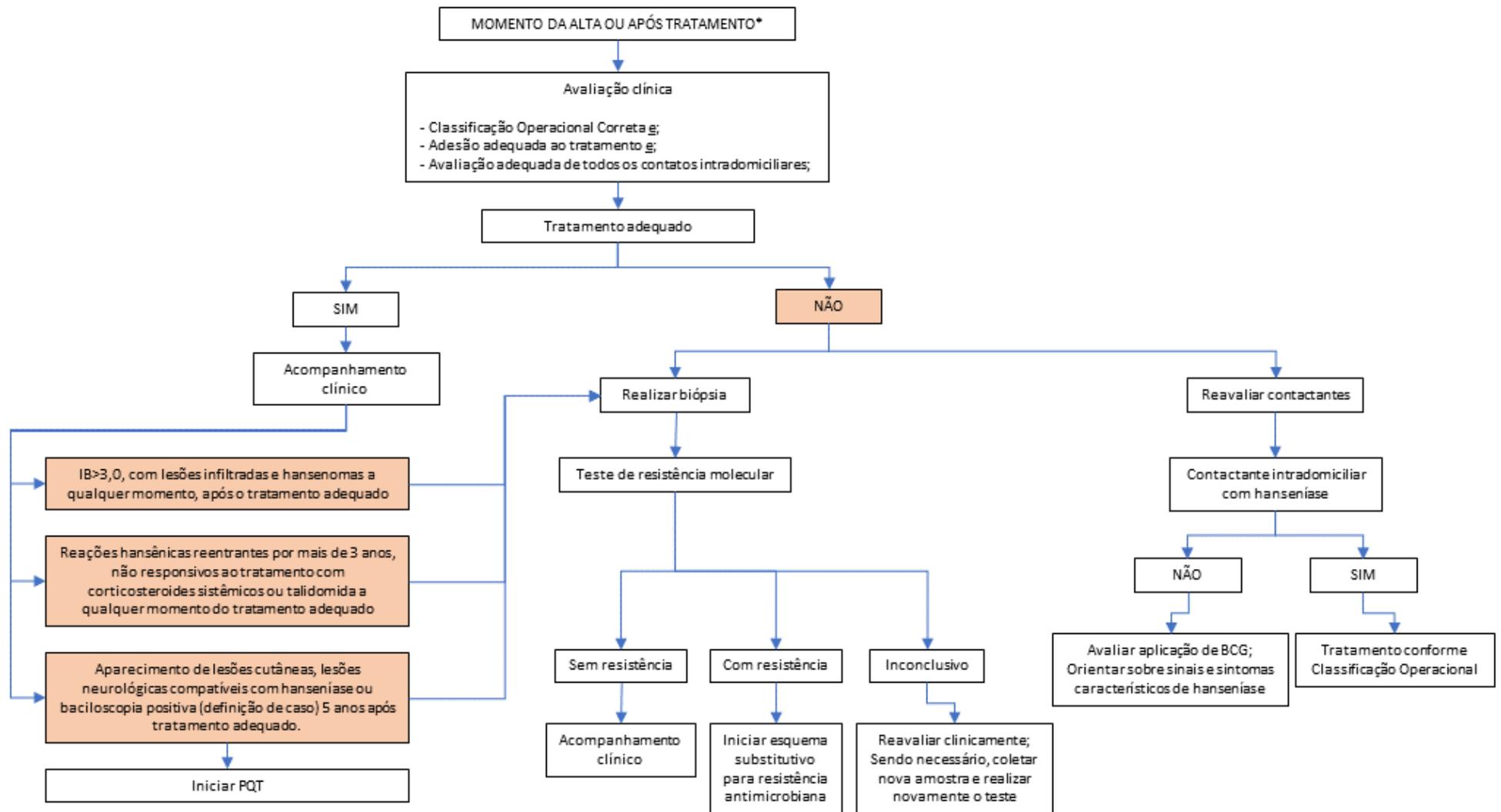
b. Amostra pequena proporciona imprecisão nos resultados. Observa-se variação muito grave (de 3% a 100% para sensibilidade).

Anexo 3. Algoritmo para detecção de resistência a antimicrobianos para hanseníase

Resistência primária – Investigação de resistência pré-tratamento em pacientes com hanseníase multibacilar



Resistência secundária – Investigação de resistência pós-tratamento



Anexo 4. Planilhas de cálculo dos cenários propostos para a análise de impacto orçamentário

1. Critério de elegibilidade – população atualmente elegível para investigação de resistência a antimicrobianos do tratamento de hanseníase

Cenário Base – Sequenciamento genético

População elegível	3.814
Capacidade (2019)	862

Ano	População	Preço unitário	Impacto orçamentário
2022	3.814	R\$ 430,31	R\$ 1.641.202,34
2023	3.814	R\$ 430,31	R\$ 1.641.202,34
2024	3.814	R\$ 430,31	R\$ 1.641.202,34
2025	3.814	R\$ 430,31	R\$ 1.641.202,34
2026	3.814	R\$ 430,31	R\$ 1.641.202,34
Total em 5 anos			R\$ 8.206.011,70

CENÁRIO I

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80/exame. Considerou-se que 100% da demanda seria atendida a partir do primeiro ano. Nesse cenário observa-se uma redução de investimentos da ordem de R\$ 513.021,14/ano, atingindo uma economia total de R\$ 2.565.105,70 em cinco anos.

Ano	População	Preço unitário	Impacto orçamentário
2022	3.814	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20
2023	3.814	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20
2024	3.814	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20
2025	3.814	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20
2026	3.814	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20
Total em 5 anos			R\$ 5.640.906,00
Impacto orçamentário			-R\$ 2.565.105,70

CENÁRIO II

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80/exame. Considerou-se uma taxa de difusão da tecnologia de 20% ao ano. Nesse cenário observa-se uma redução no investimento na ordem de R\$ 102.604,23 a partir do primeiro ano, alcançando uma economia de R\$ 1.539.063,42 em cinco anos.

Cenário Alternativo – Teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (+20% ao ano) + Sequenciamento genético (-20% ao ano)

Ano	GenoType LepraeDR®				Sequenciamento genético				Total geral
	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	
2022	763	20%	R\$ 295,80	R\$ 225.636,24	3.051	80%	R\$ 430,31	R\$ 1.312.961,87	R\$ 1.538.598,11
2023	1.526	40%	R\$ 295,80	R\$ 451.272,48	2.288	60%	R\$ 430,31	R\$ 984.721,40	R\$ 1.435.993,88
2024	2.288	60%	R\$ 295,80	R\$ 676.908,72	1.526	40%	R\$ 430,31	R\$ 656.480,94	R\$ 1.333.389,66
2025	3.051	80%	R\$ 295,80	R\$ 902.544,96	763	20%	R\$ 430,31	R\$ 328.240,47	R\$ 1.230.785,43
2026	3.814	100%	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20	0	0%	R\$ 430,31	R\$ 0,00	R\$ 1.128.181,20
Total em 5 anos									R\$ 6.666.948,28
Impacto orçamentário									-R\$ 1.539.063,42

CENÁRIO III

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80/exame. Considerou-se uma taxa de difusão da tecnologia de 20% ao ano. Foi calculada e imputada uma taxa de capacidade de atendimento alcançada em 2019, com o sequenciamento, de 22,6% da demanda almejada. Nesse cenário observa-se uma economia de R\$ 4.079.613,66 em cinco anos.

Cenário Alternativo – Teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (+20% ao ano) + Sequenciamento genético (-20% ao ano) x Taxa de capacidade de atendimento da demanda = 22,6%

Ano	GenoType LepraeDR®				Sequenciamento genético					Total geral
	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	População	Taxa Difusão	Taxa 22,6%	Preço unitário	Total	
2022	763	20%	R\$ 295,80	R\$ 225.636,24	3.051	80%	690	R\$ 430,31	R\$ 296.741,78	R\$ 522.378,02
2023	1.526	40%	R\$ 295,80	R\$ 451.272,48	2.288	60%	517	R\$ 430,31	R\$ 222.556,33	R\$ 673.828,81
2024	2.288	60%	R\$ 295,80	R\$ 676.908,72	1.526	40%	345	R\$ 430,31	R\$ 148.370,89	R\$ 825.279,61
2025	3.051	80%	R\$ 295,80	R\$ 902.544,96	763	20%	172	R\$ 430,31	R\$ 74.185,44	R\$ 976.730,40
2026	3.814	100%	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20	0	0%	0	R\$ 430,31	R\$ 0,00	R\$ 1.128.181,20
Total em 5 anos										R\$ 4.126.398,04
Impacto orçamentário										-R\$ 4.079.613,66

Cenário IV

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80/exame. Considerou-se uma taxa de difusão da tecnologia de 20% ao ano. Foi imputada capacidade de atendimento alcançada em 2019, com o sequenciamento, de 862 investigações de resistência. Nesse cenário observa-se uma economia de R\$ 3.380.445,97 em cinco anos.

Cenário Alternativo – Teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (+20% ao ano) + Sequenciamento genético (-20% ao ano) x capacidade de atendimento da demanda = 862/ano

Ano	GenoType LepraeDR®				Sequenciamento genético					Total geral
	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	População	Taxa Difusão	Capacidade	Preço unitário	Total	
2022	763	20%	R\$ 295,80	R\$ 225.636,24	3.051	80%	862	R\$ 430,31	R\$ 370.927,22	R\$ 596.563,46
2023	1.526	40%	R\$ 295,80	R\$ 451.272,48	2.288	60%	862	R\$ 430,31	R\$ 370.927,22	R\$ 822.199,70
2024	2.288	60%	R\$ 295,80	R\$ 676.908,72	1.526	40%	862	R\$ 430,31	R\$ 370.927,22	R\$ 1.047.835,94
2025	3.051	80%	R\$ 295,80	R\$ 902.544,96	763	20%	763	R\$ 430,31	R\$ 328.240,47	R\$ 1.230.785,43
2026	3.814	100%	R\$ 295,80	R\$ 1.128.181,20	0	0%	0	R\$ 430,31	R\$ 0,00	R\$ 1.128.181,20
Total em 5 anos										R\$ 4.825.565,73
Impacto orçamentário										-R\$ 3.380.445,97

2. Critério de elegibilidade – população pretendida para investigação de resistência a antimicrobianos do tratamento de hanseníase

Cenário Base – Sequenciamento genético

População elegível 8.200

Capacidade (2019) 862

Ano	População	Preço unitário	Impacto orçamentário
2022	8.200	R\$ 430,31	R\$ 3.528.542,00
2023	8.200	R\$ 430,31	R\$ 3.528.542,00
2024	8.200	R\$ 430,31	R\$ 3.528.542,00
2025	8.200	R\$ 430,31	R\$ 3.528.542,00
2026	8.200	R\$ 430,31	R\$ 3.528.542,00
Total em 5 anos			R\$ 17.642.710,00

CENÁRIO I

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80/exame. Considerou-se que 100% da demanda seria atendida a partir do primeiro ano. Nesse cenário observa-se uma redução de investimentos da ordem de R\$ 1.102.982,00/ano, atingindo uma economia total de R\$ 5.514.910,00 em cinco anos.

Cenário Alternativo – Teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (100% de substituição)

Ano	População	Preço unitário	Impacto orçamentário
2022	8.200	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00
2023	8.200	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00
2024	8.200	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00
2025	8.200	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00
2026	8.200	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00
Total em 5 anos			R\$ 12.127.800,00
Impacto orçamentário			-R\$ 5.514.910,00

Cenário II

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80/exame. Considerou-se uma taxa de difusão da tecnologia de 20% ao ano. Nesse cenário observa-se uma redução no investimento na ordem de R\$ 220.596,40 a partir do primeiro ano, alcançando uma economia de R\$ 3.308.946,00 em cinco anos.

Cenário Alternativo – teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (+20% ao ano) + Sequenciamento genético (-20% ao ano)

Ano	GenoType LepraeDR®				Sequenciamento genético				Total geral
	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	
2022	1.640	20%	R\$ 295,80	R\$ 485.112,00	6.560	80%	R\$ 430,31	R\$ 2.822.833,60	R\$ 3.307.945,60
2023	3.280	40%	R\$ 295,80	R\$ 970.224,00	4.920	60%	R\$ 430,31	R\$ 2.117.125,20	R\$ 3.087.349,20
2024	4.920	60%	R\$ 295,80	R\$ 1.455.336,00	3.280	40%	R\$ 430,31	R\$ 1.411.416,80	R\$ 2.866.752,80
2025	6.560	80%	R\$ 295,80	R\$ 1.940.448,00	1.640	20%	R\$ 430,31	R\$ 705.708,40	R\$ 2.646.156,40
2026	8.200	100%	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00	0	0%	R\$ 430,31	R\$ 0,00	R\$ 2.425.560,00
Total em 5 anos									R\$ 14.333.764,00
Impacto orçamentário									-R\$ 3.308.946,00

Cenário III

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80 / exame. Considerou-se uma taxa de difusão da tecnologia de 20% ao ano. Foi calculada e imputada uma taxa de capacidade de atendimento alcançada em 2019, com o sequenciamento, de 10,5% da demanda almejada. Nesse cenário observa-se uma economia de R\$ 9.624.175,56 em cinco anos.

Cenário Alternativo – teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (+20% ao ano) + Sequenciamento genético (-20% ao ano) x Taxa de capacidade de atendimento da demanda = 10,5%

Ano	GenoType LepraeDR®				Sequenciamento genético					Total geral
	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	População	Taxa Difusão	Taxa 10,5%	Preço unitário	Total	
2022	1.640	20%	R\$ 295,80	R\$ 485.112,00	6.560	80%	690	R\$ 430,31	R\$ 296.741,78	R\$ 781.853,78
2023	3.280	40%	R\$ 295,80	R\$ 970.224,00	4.920	60%	517	R\$ 430,31	R\$ 222.556,33	R\$ 1.192.780,33
2024	4.920	60%	R\$ 295,80	R\$ 1.455.336,00	3.280	40%	345	R\$ 430,31	R\$ 148.370,89	R\$ 1.603.706,89
2025	6.560	80%	R\$ 295,80	R\$ 1.940.448,00	1.640	20%	172	R\$ 430,31	R\$ 74.185,44	R\$ 2.014.633,44
2026	8.200	100%	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00	0	0%	0	R\$ 430,31	R\$ 0,00	R\$ 2.425.560,00
Total em 5 anos										R\$ 8.018.534,44
Impacto orçamentário										-R\$ 9.624.175,56

Cenário IV

Cenário epidemiológico da expectativa de pacientes a serem submetidos ao exame de resistência a cada ano, tomados por base os dados registrados no Sistema de Informação da Resistência da Hanseníase (SIRH/SVS/MS), do ano de 2019; os custos atuais para o exame de sequenciamento genético pago pela CGDE/DCCI/SVS/MS à Fundação Oswaldo Cruz/RJ (TED 91/2020) – R\$ 430,31/exame e a proposta de preço do detentor do registro sanitário do teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose no Brasil – R\$ 295,80/exame. Considerou-se uma taxa de difusão da tecnologia de 20% ao ano. Foi imputada capacidade de atendimento alcançada em 2019, com o sequenciamento, de 862 investigações de resistência. Nesse cenário observa-se uma economia de R\$ 8.882.321,12 em cinco anos.

Cenário Alternativo – teste *in vitro*, por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose (+20% ao ano) + Sequenciamento genético (-20% ao ano) x capacidade de atendimento da demanda = 862/ano

Ano	GenoType LepraeDR®				Sequenciamento genético					Total geral
	População	Taxa Difusão	Preço unitário	Total	População	Taxa Difusão	Capacidade	Preço unitário	Total	
2022	1.640	20%	R\$ 295,80	R\$ 485.112,00	6.560	80%	862	R\$ 430,31	R\$ 370.927,22	R\$ 856.039,22
2023	3.280	40%	R\$ 295,80	R\$ 970.224,00	4.920	60%	862	R\$ 430,31	R\$ 370.927,22	R\$ 1.341.151,22
2024	4.920	60%	R\$ 295,80	R\$ 1.455.336,00	3.280	40%	862	R\$ 430,31	R\$ 370.927,22	R\$ 1.826.263,22
2025	6.560	80%	R\$ 295,80	R\$ 1.940.448,00	1.640	20%	862	R\$ 430,31	R\$ 370.927,22	R\$ 2.311.375,22
2026	8.200	100%	R\$ 295,80	R\$ 2.425.560,00	0	0%	0	R\$ 430,31	R\$ 0,00	R\$ 2.425.560,00
Total em 5 anos										R\$ 8.760.388,88
Impacto orçamentário										-R\$ 8.882.321,12

