

Relatório de **recomendação**

Nº 689

Dezembro/2021

PROCEDIMENTO

Teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de Hanseníase

Brasília - DF
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Bernardo Tura

Bruno Barros

Carlos Magliano

Kátia Senna

Marisa Santos

Milene Costa

Quenia Dias

Ricardo Fernandes

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Daniele de Almeida Cardoso - CGITIS/DGITIS/SCTIE/MS

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

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

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

TABELA

Tabela 1. Parâmetros do modelo de testes diagnósticos em hanseníase	34
Tabela 2. Resultados dos custos e número de diagnósticos incrementais obtidos com diferentes estratégias diagnósticas para hanseníase	35
Tabela 3. Resultados anuais do impacto orçamentário com os testes diagnósticos para hanseníase	37

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição da técnica da tecnologia	21
Quadro 2. Preço proposto para incorporação	21
Quadro 3. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])	22
Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados	23
Quadro 5. Avaliação da qualidade dos estudos de acurácia selecionados para análise	25

FIGURA

Figura 1. Espectro da hanseníase conforme classificação de Ridley e Jopling	12
Figura 2. Fluxograma de testes diagnósticos para pacientes suspeitos de hanseníase	15
Figura 3. Fluxograma de seleção das evidências	24
Figura 4. Gráfico de Floresta da sensibilidade do teste rápido para MB e PB	28
Figura 5. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com baciloscopia	31
Figura 6. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com PCR	32
Figura 7. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia	32
Figura 8. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia e PCR	33
Figura 9. Diagrama de tornado das variáveis utilizadas na análise da RCEI dos testes diagnósticos em hanseníase	35
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística das simulações dos testes diagnósticos em hanseníase	36
Figura 11. Curva de aceitabilidade do uso sequencial do teste rápido, baciloscopia ou PCR <i>versus</i> o uso isolado de baciloscopia no diagnóstico de hanseníase	36

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
4.2	Tratamento recomendado.....	13
4.3	Diagnóstico	14
4.3.1	Clínico-epidemiológico.....	16
4.3.2	Laboratorial específico.....	16
4.3.3	Laboratorial complementar	18
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
5.1	Preço proposto para incorporação	21
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	22
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
7.1	Estratégia de busca e seleção dos estudos.....	22
7.2	Avaliação da qualidade da evidência.....	25
7.3	Descrição dos estudos incluídos	25
7.4	Certeza geral das evidências (GRADE)	29
7.5	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	30
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
8.1	Avaliação de custo-efetividade	31
8.2	Análise de impacto orçamentário.....	37
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	38
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	38
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	41
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	41
13.1	Contribuições técnico-científicas.....	42
13.2	Contribuições de experiência e opinião	44
13.3	Avaliação global das contribuições.....	46
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	47
15.	DECISÃO	48
16.	REFERÊNCIAS	49
	ANEXO 1 – QUADRO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	52
	ANEXO 2 – AMSTAR 2 - RESULTADOS.....	53
	ANEXO 3 – EXPERTS ENVOLVIDOS NA VALIDAÇÃO DO MODELO ECONÔMICO	57

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGDE/DCCI/SVS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC), com o objetivo de avaliar a acurácia, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae*, na perspectiva do SUS. A incorporação do teste rápido tem por objetivo compor o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase, em fase de elaboração.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* por meio de teste rápido imunocromatográfico

Indicação: Diagnóstico complementar da hanseníase em pacientes suspeitos.

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

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

Pergunta: O teste rápido para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* é acurado e custo-efetivo para diagnóstico complementar de pacientes com suspeita de hanseníase?

Evidências clínicas: Foram selecionadas cinco revisões sistemáticas, optou-se por selecionar as duas revisões com meta-análise mais recentes para discussão dos seus resultados. Ambas as revisões selecionadas para a análise mostraram baixa qualidade pela ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas, portanto, foram selecionados os estudos primários destas duas revisões, que atenderam aos critérios de inclusão e responderam à pergunta de pesquisa, para sintetizá-los em uma nova sumarização por meio de meta-regressão. Os quatro estudos primários foram classificados com alto risco de viés. A sensibilidade estimada do teste variou de 23% a 82% e a especificidade de 89% a 92%. Não foram localizados desfechos clínicos da estratégia de diagnóstico incluindo o teste rápido.

Avaliação econômica: A estratégia incluindo teste rápido, o teste de baciloscopia e PCR para diagnóstico de caso duvidoso para hanseníase apresentou uma razão de custo-efetividade de R\$ 2.977,52 por diagnóstico incremental.

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

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Nesta seção fez-se uma busca patentária onde foram identificados três documentos de patente. Um depósito internacional WO2014071456 cujo objeto trata de “Protocolos, diagnósticos, prognósticos, terapêuticos e de triagem” além de dois documentos PI 0605850-7 e BR102014003636, depositados no INPI Brasil, uma patente concedida e um pedido em fase de análise de mérito.

Considerações finais: A literatura científica é limitada quanto ao impacto do teste em desfechos clínicos, mas é razoável o pressuposto que o aumento na capacidade de diagnósticos leva a impacto na redução das adversidades e da transmissão

da hanseníase. A estratégia conjunta do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* acrescida à baciloscopia ou detecção de PCR foi considerada custo-efetiva, enquanto o impacto orçamentário incremental estimado pôde ser considerado limitado frente aos prováveis benefícios propostos pela estratégia de incorporação do teste rápido no fluxo diagnóstico da hanseníase.

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 rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Realizada entre os dias 22/11/2021 e 01/12/2021, a consulta recebeu 51 contribuições, sendo 14 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 37 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

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 rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* como teste complementar ao diagnóstico da hanseníase. As contribuições recebidas durante Consulta Pública não acrescentaram evidências que pudessem modificar a recomendação preliminar, e assim manteve-se o entendimento de que a incorporação do teste rápido como complemento ao diagnóstico da hanseníase, auxiliará no encaminhamento de contactantes suspeitos para a confirmação da doença, resultando assim em diagnósticos mais precoces e consequente minimização de riscos à saúde do paciente, a partir da disponibilização célere do tratamento adequado. Foi assinado o registro de deliberação nº 686/2021.

Decisão: Incorporar o teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 84, publicada no Diário Oficial da União nº 1, seção 1, página 42, em 03 de janeiro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

Para o alcance da meta prevista pela OMS, torna-se imperativo investir em ações voltadas para o diagnóstico precoce, tratamento adequado com interrupção da cadeia de transmissão, impedindo o avanço da doença, com ações planejadas e direcionadas às populações em risco. Nessa perspectiva, este parecer tem como objetivo avaliar como método o teste rápido para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar, em amostras soro, sangue total ou plasma.

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

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

Atualmente existem dois sistemas de classificação da hanseníase amplamente aceitos e utilizados para nortear condutas e definir diagnóstico. A primeira é a classificação de Ridley Jopling, de 1966, baseada em manifestações clínicas, características histopatológicas e índice baciloscópico (IB), categorizando diferentes tipos de hanseníase ao longo de um

espectro, com as formas polares e estáveis - tuberculoide (TT) e lepromatosa ou virchowiana (LL), e as formas instáveis *borderline*, que apresentam variabilidade clínica e imunológica, divididas em *borderline* tuberculoide (BT), *borderline* *borderline* (BB) e *borderline* lepromatosa (BL) conforme observado na Figura 11 (17,19,20).

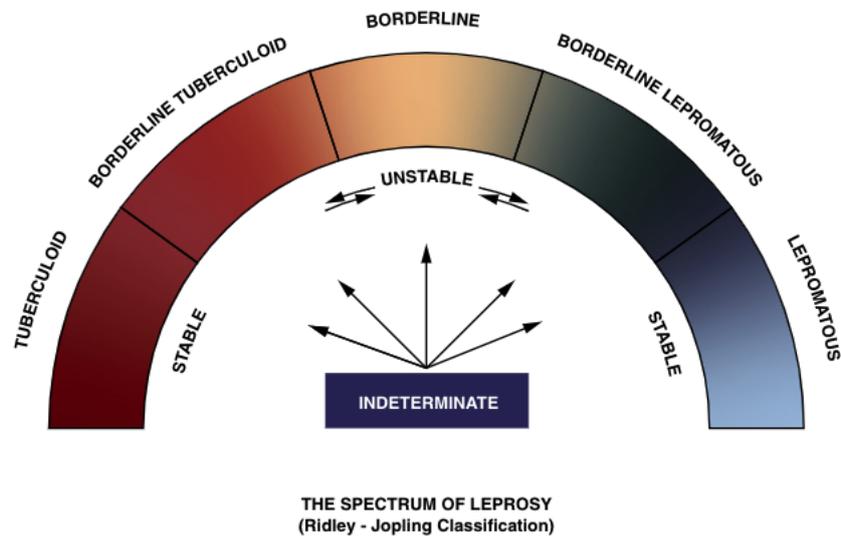


Figura 1. Espectro da hanseníase conforme classificação de Ridley e Jopling

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

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

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

A hanseníase também pode ser classificada como indeterminada, geralmente compreende o estágio inicial da doença, identificando os pacientes que ainda não desenvolveram resposta imunológica celular e que, portanto, podem evoluir para a forma tuberculoide ou lepromatosa. Existe outra apresentação incomum da hanseníase, que acomete entre

5% a 15% dos pacientes, a forma denominada neurítica pura ou neural pura (NP), que é de difícil diagnóstico, especialmente por não apresentar nenhuma manifestação cutânea. Ela se caracteriza pelo envolvimento assimétrico dos nervos periféricos e por déficit neural ou espessamento dos nervos periféricos. Os pacientes podem apresentar parestesia ou anestesia, dor neuropática ou uma mudança na força muscular (16,17,21).

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

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

4.2 Tratamento recomendado

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

4.3 Diagnóstico

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

A proposta é a inclusão do teste rápido em linha com a baciloscopia e o PCR conforme fluxo sugerido pela SVS apresentado na Figura 2. O teste rápido ajudaria na triagem para baciloscopia e encaminhamento para centro de referência, não sendo proposto como teste diagnóstico isolado.

TESTES LABORATORIAIS PARA USO EM CONTATOS DE PESSOA ACOMETIDA POR HANSENÍASE

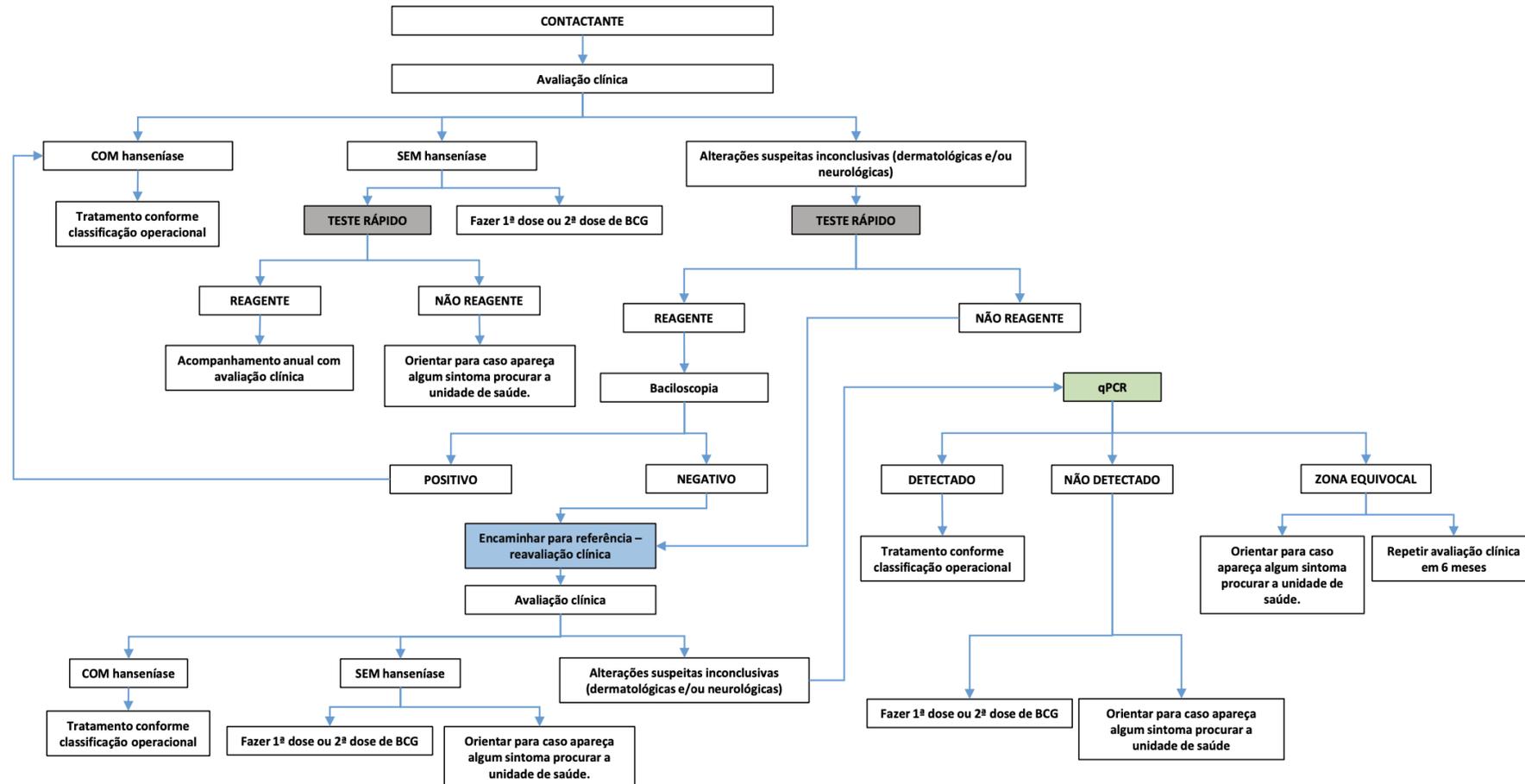


Figura 2. Fluxograma de testes diagnósticos para pacientes suspeitos de hanseníase

4.3.1 Clínico-epidemiológico

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

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

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

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

4.3.2 Laboratorial específico

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

Baciloscopia

É um exame complementar ao diagnóstico clínico, que avalia a carga bacilar, detectando a presença de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em esfregaços de linfa e em biópsias ou raspados de lesões de pele. Está indicada em caso de dúvida na classificação para instituição do tratamento, no diagnóstico diferencial com outras doenças dermatológicas e em casos suspeitos de recidiva. O *M. leprae* pode ser encontrado na microscopia de raspados de tecido dérmico de qualquer lesão suspeita, lóbulos da orelha ou dos cotovelos. (26).

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

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

Exame histopatológico (Biópsia)

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

Os resultados do exame histopatológico de lesões de pele dos pacientes infectados também diferem de acordo com a classificação da doença. Em geral não são observados bacilos no pólo tuberculoide, sendo encontrados granulomas compostos por células epitelioides, células gigantes de Langerhans e célula linfocítica, comumente com envolvimento de nervos. Mesmo quando o resultado da pesquisa por bacilos é negativo, o laudo é sugestivo para hanseníase quando são observados sinais de agressão aos filetes nervosos. Casos sugestivos da apresentação lepromatosa, revelam um infiltrado inflamatório com histiocíticos mais desorganizados e difusos, agregados com células repletas de bacilos e perda de

estruturas anexiais. Ademais, nos casos LL a morfologia dos nervos dérmicos, ao contrário da forma tuberculoide, é bem preservada inicialmente, mas à medida que a doença progride pode se tornar fibrótica (11,17).

A especificidade diagnóstica do exame histopatológico varia entre 70% a 72%, entretanto a sensibilidade é mais baixa, variando de 49% a 70% (27). Um estudo revelou que a avaliação histopatológica confirmou o diagnóstico em 71% dos pacientes analisados (29). Embora o exame histopatológico não seja considerado uma investigação obrigatória pela OMS, trata-se de uma importante ferramenta auxiliar no diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento. As características histopatológicas podem ser extremamente úteis na classificação do tipo de hanseníase e na identificação e caracterização de fenômenos reacionais (27).

4.3.3 Laboratorial complementar

Reação em Cadeia Polimerase convencional (PCR)

O desafio de identificar os bacilos em lesões paucibacilares, em contactantes domiciliares de pacientes com hanseníase ou em infecções subclínicas começou a ser superado com o desenvolvimento da técnica de reação em cadeia polimerase (PCR). Em linhas gerais, a técnica consiste na extração, amplificação e identificação de DNA do *M. leprae* em amostras clínicas extraídas de pele, nervos, sangue periférico e em vários tipos diferentes de amostras, como urina, raspados orais ou nasais e lesões oculares (30). A detecção do material genético do *M. leprae* em casos de difícil diagnóstico como em pacientes com baciloscopia negativa ou histopatologia inconclusiva por meio da PCR, surgiu como a possibilidade de um método promissor no alcance do diagnóstico correto com a possibilidade de identificar a doença precocemente.

Um dos primeiros estudos baseados na técnica do PCR foi realizado no início da década de 1990 por Williams e colegas, quando estabeleceram o procedimento para detectar o DNA de *M. leprae* em tecidos de pacientes infectados (31). Com a técnica, a detecção de um baixo número de microrganismos tornou-se possível amplificando seletivamente genes microbianos específicos ou fragmentos de DNA (32). O método possibilita aumentar concentrações extremamente baixas de uma sequência genética específica, aumentando conseqüentemente a detecção da sequência alvo, de forma direta por eletroforese em gel de agarose ou indiretamente por hibridização de sequências complementares de DNA marcadas por sonda (31).

A escolha do alvo genético certo favorece uma importante melhoria na sensibilidade, por meio da identificação de sequências genéticas repetitivas, como a RLEP. No entanto, a especificidade é menor e por isso a elevada sensibilidade deve ser interpretada com cautela, uma vez que sequências homólogas podem estar presentes em outras espécies de *Mycobacterium* que não foram minuciosamente investigadas, gerando resultados falsos positivos (33, 34).

É digno de nota que o diagnóstico baseado em PCR pode apresentar falha em casos de hanseníase confirmados por avaliação clínica ou laboratorial, provavelmente devido à variabilidade das formas clínicas, desse modo a redução de

quantidades de *M. leprae* entre pacientes paucibacilares refletem a necessidade de otimizar ainda mais os métodos moleculares (32,34).

Há mais de 20 anos técnicas de PCR convencionais têm sido desenvolvidas para amplificar diferentes alvos do *M.leprae*. Na prática clínica a aplicação do método tem se limitado a ambientes de pesquisa, principalmente com o desenvolvimento da técnica de PCR em tempo real (qPCR) que melhorou a identificação do bacilo com aumento da sensibilidade e especificidade, sendo uma ferramenta robusta para o reconhecimento de micobactérias em situações clínicas selecionadas com resultados simultâneos de amplificação e detecção, substituindo a técnica convencional (34).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Os primeiros testes sorológicos foram descritos na década de 1980 com a descoberta do antígeno glicolípido-fenólico 1 (PGL-1), antígeno imunogênico específico para o *M. leprae*. Desde então vários testes foram desenvolvidos para a detecção de anticorpos anti PGL-I: *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA, teste de hemaglutinação passiva (PHA), teste de aglutinação com partícula de gelatina (MLPA), *dipstick* e teste rápido de fluxo lateral. A sorologia anti PGL-I é altamente específica e a presença de anticorpos séricos se correlaciona com o IB dos pacientes MB (35).

O PGL-1 é o principal glicolípido antigênico do bacilo de Hansen, e leva a detecção dos anticorpos IgG e IgM anti-PGL-1, sendo o parâmetro sorológico mais padronizado e avaliado na hanseníase. Os títulos de IgM se relacionam com a atividade da doença. A presença desses anticorpos reflete a carga bacilar e por conseguinte a presença de infecção subclínica ou doença. Estudos têm demonstrado que os pacientes acometidos pela forma LL apresentam altos níveis do anticorpo IgM anti -PGL-1, e ao contrário, os pacientes do pólo tuberculoide apresentam níveis muito baixos de detecção. Os testes sorológicos são úteis no monitoramento da eficácia da terapia; como marcadores de recidiva da doença; para identificar contactantes saudáveis – grupo em maior risco de contrair a doença e na classificação de pacientes para fins de tratamento (35,36).

A detecção de anticorpos IgM anti-PGL-I não pode ser utilizada como um teste de diagnóstico isoladamente, pois ele não faz a definição de casos, mas pode ser utilizado como diagnóstico complementar combinando seus resultados com outros dados clínicos e diagnósticos. A detecção destes anticorpos é particularmente útil no diagnóstico de hanseníase MB; o nível de anticorpos em pacientes PB pode ser muito baixo ou indetectável (35).

Dentre os testes sorológicos disponíveis, o ML FLOW tem sido considerado o teste mais rápido e facilmente aplicável, foi desenvolvido em 2003, é um teste imunocromatográfico que detecta anticorpos IgM contra o antígeno PGL-I do *Mycobacterium leprae*, em amostras de soro humano ou sangue total, é um teste rápido, de uso individual, de fácil execução, que pode ser usado diretamente pelos profissionais de saúde não necessitando de equipamentos laboratoriais. Os reagentes são altamente estáveis e podem ser armazenados em temperatura ambiente (37).

Seu uso compreende apenas uma etapa, utilizando o ouro coloidal. A presença do antígeno PGL-1 imobilizado, forma uma linha discreta numa membrana porosa de nitrocelulose, localizada na zona de teste. Resultados positivos sugerem a presença de infecção MB e, portanto, podem ser usados para classificação dos pacientes (37). A classificação correta favorece a determinação do tratamento ideal, tornando o controle da hanseníase mais efetivo.

Uma questão importante é que resultados positivos em indivíduos saudáveis podem variar significativamente de acordo com o nível de endemicidade da doença na região onde o teste foi utilizado, ou seja, o teste ML FLOW, aplicado em indivíduos sadios de área endêmica para hanseníase, pode apresentar positividade indicando provável infecção subclínica, enquanto indivíduos testados de área não endêmica apresentam resultado negativo. Os resultados positivos

em pacientes com infecção subclínica, são falso positivos, e nesses casos reduzem a especificidade do teste. O teste tem limitada sensibilidade em pacientes PB, justamente porque estes dificilmente produzem anticorpos, uma vez que apresentam resposta imunológica eficiente. Além disso, esses pacientes têm maior resposta imunológica celular do que humoral (37,38). A identificação de anticorpos para PGL-I em contactantes de pacientes com hanseníase pode levar à detecção precoce da doença e, em última análise, o controle da transmissão.

Quadro 1. Ficha com a descrição da técnica da tecnologia

Tipo	Teste rápido para detecção de anticorpos anti- <i>Mycobacterium leprae</i>
Princípio do teste/método diagnóstico/procedimento	teste imunocromatográfico
Nome comercial	BIOCLIN FAST ML FLOW
Apresentação	Cassetes com reagente e pipetas em várias apresentações
Fabricante	QUIBASA - Quimica Basica LTDA (19.400.787/0001-07)
Registro na Anvisa	Correlato - 10269360345
Indicação	Teste imunocromatográfico rápido para a determinação qualitativa de Anticorpos IgM anti- <i>Mycobacterium leprae</i> em amostras biológicas (soro, plasma ou sangue total).
Parâmetro mensurado	Anticorpos IgM anti- <i>M. leprae</i>
Padrão ouro	Na bula comparado ao ELISA, no parecer comparado ao diagnóstico clínico
Descrição do resultado	Reagente, não reagente e inválido
Tempo para o resultado	5 a 20 minutos
Equipamento	Lancetas e Pipetas

Fonte: manual do fabricante.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço proposto para incorporação

Teste	Apresentação	Valor consultado do teste	Valor praticado em compras públicas
Teste rápido para detecção de <i>M.leprae</i>	Unidade de análise	R\$28,00 por teste	Não encontrado registro no BPS – Banco de Preços

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

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

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

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

7.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos

O presente parecer técnico-científico foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências de acurácia do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* no diagnóstico complementar de hanseníase, sob a perspectiva do SUS.

A pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICO (Quadro 3), contribuiu para a elaboração da estratégia de busca utilizada para identificação de estudos.

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

População	Contactantes de pacientes com hanseníase, portadores de lesões duvidosas
Intervenção (tecnologia)	Teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti- <i>Mycobacterium leprae</i>
Comparador	Diagnóstico clínico
Desfechos (Outcomes)	Sensibilidade, especificidade, diagnóstico incremental de casos de hanseníase
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de estudos de acurácia

Pergunta: O teste rápido imunocromatográfico para a determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* é acurado e custo-efetivo, para o diagnóstico de hanseníase em contactantes com lesões suspeitas, sob a perspectiva do SUS?

Foram realizadas buscas por evidências nas bases MEDLINE (PUBMED), EMBASE, COCHRANE e nas seguintes bases por meio da BVS: LILACS e Secretaria do Estado de Saúde SP. A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados e buscou estudos de acurácia ou revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, sem restrição para data ou idioma (Quadro 4).

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

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

Quadro 4. Estratégia de busca nas bases de dados

Base	Estratégia de busca	Resultado
MEDLINE sorológico	<p>#1 (((((((leprosy[MeSH Terms]) OR (mycobacterium leprae[MeSH Terms])) OR (leprosy[Title/Abstract])) OR (mycobacterium leprae[Title/Abstract])) OR (hansen disease[Title/Abstract])) OR (hansen's disease[Title/Abstract])) OR (leprosy, multibacillary[MeSH Terms])) OR (leprosy, paucibacillary[MeSH Terms])) OR (leprosy, multibacillary[Title/Abstract])) OR (leprosy, paucibacillary[Title/Abstract])</p> <p>#2 (((((((immunoglobulin m[MeSH Terms]) OR (immunoglobulin m[Title/Abstract])) OR (IgM[Title/Abstract])) OR (antibody, IgM[Title/Abstract])) OR (ML flow[Title/Abstract])) OR (diagnostic test[Title/Abstract])) OR (rapid test[Title/Abstract])) OR (NDO-LID[Title/Abstract])</p> <p>#3 (sensitivity[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]) OR (specificity[Title/Abstract])</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	287
EMBASE	('mycobacterium leprae' OR leprosy) AND 'diagnostic test'	42
COCHRANE	<p>#1 MeSH descriptor: [Leprosy] explode all trees</p> <p>#2 diagnostic test</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	4
BVS (LILACS, Sec. Est. Saúde SP)	(hanseníase) OR (mycobacterium leprae) AND (teste diagnóstico) AND (IgM)	18

A pesquisa inicial resultou na identificação de 351 estudos e ao final, foram selecionadas quatro revisões sistemáticas para leitura completa de texto, com base nos critérios de inclusão e exclusão. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 3.

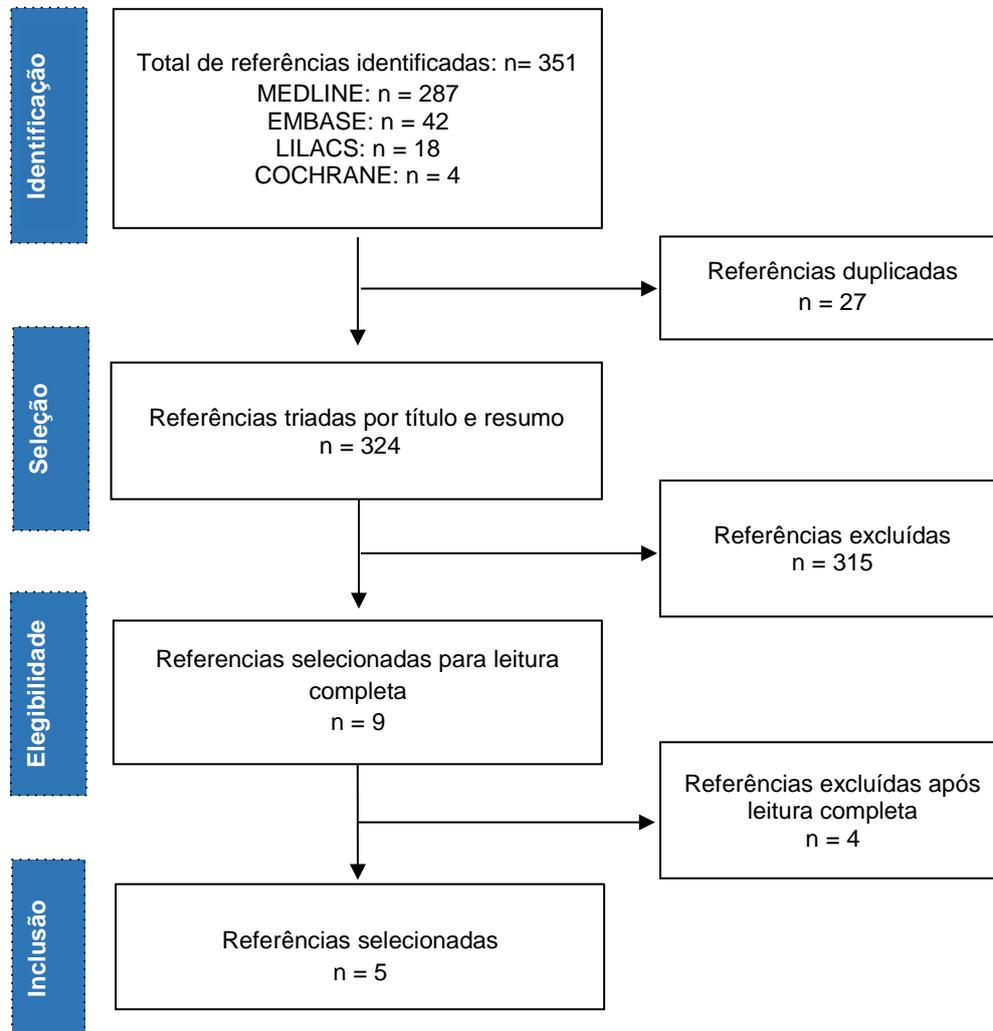


Figura 3. Fluxograma de seleção das evidências

Em uma avaliação das cinco revisões sistemáticas, optou-se por selecionar as duas revisões com meta-análise mais recentes: a de Torres et al. (2021) (39) e Gurung et al. (2019) (40). Ambas as revisões selecionadas para a análise mostraram baixa qualidade pela ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas (AMSTAR-2) conforme apresentado no Anexo 2.

Definiu-se, portanto, selecionar os estudos primários destas duas revisões, que atenderam aos critérios de inclusão e responderam à pergunta de pesquisa, para sintetizá-los em uma nova sumarização. Para a análise do teste, foram selecionados os estudos com pacientes diagnosticados clinicamente e que avaliaram testes rápidos imunocromatográficos com resultados fornecidos conforme a classificação operacional da doença em PB e MB.

Assim, foram incluídos quatro estudos primários para análise que avaliaram a acurácia dos testes rápidos como teste diagnóstico para a hanseníase seguindo os requisitos previamente citados. Dentre os quatro estudos, um deles avaliou dois diferentes testes em duas diferentes coortes, colaborando para aumentar o número de avaliações realizadas.

7.2 Avaliação da qualidade da evidência

Os quatro estudos primários selecionados para análise qualitativa foram avaliados por meio da ferramenta QUADAS-2² (*Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2*), proposta para avaliação de estudos com testes diagnósticos conforme resultados apresentados no Quadro 5.

Todos os estudos apresentaram alto risco de viés no domínio de seleção de pacientes, ao considerar uma população com o diagnóstico de hanseníase já determinado, e com isso pode ter sido superestimada a acurácia do teste e sua aplicabilidade. Os testes rápidos eram todos avaliados poucos minutos depois da coleta e, embora os estudos não apresentassem se havia cegamento do avaliador sobre o diagnóstico prévio, entende-se que o resultado do teste não é operador dependente nem gera dúvida sobre seu resultado. Ressalta-se que os estudos incluíram como grupo controle indivíduos saudáveis em sua maioria, configurando um desenho de estudo caso-controle.

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

Estudo	RISCO DE VIÉS				APLICABILIDADE		
	SELEÇÃO PACIENTES	TESTE ÍNDICE	PADRÃO DE REFERÊNCIA	FLUXO TEMPORALIDADE	SELEÇÃO PACIENTES	TESTE ÍNDICE	PADRÃO DE REFERÊNCIA
Bührer-Sekula et al. 2003 (37)	☹️	❓	☹️	😊	😊	😊	😊
Van Hooij et al. 2017 (43)	☹️	☹️	☹️	😊	☹️	☹️	☹️
Cardoso et al. 2013 (42)	☹️	❓	☹️	😊	😊	😊	😊
Lobato et al. 2011 (41)	☹️	☹️	☹️	😊	☹️	☹️	☹️

😊 Baixo Risco ☹️ Alto Risco ❓ Risco incerto

7.3 Descrição dos estudos incluídos

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

Torres, 2021 (39)

² Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36.

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

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

A análise dos testes imunocromatográficos foi feita com base em quatro estudos, que somaram oito testes no total, que identificaram uma sensibilidade de 83,9% (IC 95%: 81,5 - 86,10) e especificidade 94,6% (IC 95%: 92,8 - 96) para os multibacilares. As razões de verossimilhança positiva (RVP) e negativa (RVN) foram 10,1 (IC 95%: 4,42 - 23,06) e 0,18 (IC 95%: 0,09 - 0,36), respectivamente. A análise dos pacientes paucibacilares, mostrou uma sensibilidade de 23,3% (IC 95% 19 - 28,2), especificidade de 94,60% (IC 95%: 92,70 - 96), RVP de 2,61 (IC 95%: 0,86 - 7,91) e RVN de 0,86 (IC 95%: 0,71 - 1,03).

Gurung, 2019 (40)

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

Foram incluídos 78 estudos que utilizaram diversas metodologias diagnósticas com o objetivo de avaliar a acurácia destes testes em identificar corretamente casos de hanseníase. Nove estudos avaliaram a acurácia de testes rápidos em suas diferentes metodologias, e no resultado sumário a sensibilidade apresentada foi de 67,9% (IC de 95% 58,7 - 75,9) e especificidade de 86,7% (IC de 95% 67,5 - 95,3). Quando divididos em MB e PB, seis estudos foram avaliados e, como esperado, o resultado da sensibilidade foi maior nos MB que nos PB (87,4% *versus* 71,1%). Os autores citaram a baixa qualidade dos estudos primários, com 84,6% mostrando alto risco de viés no domínio seleção dos pacientes do QUADAS-2.

Os quatro estudos de acurácia extraídos das duas meta-análises são apresentados abaixo. As principais características e resultados dos estudos encontram-se sumarizadas no Anexo 1.

Em um estudo realizado por Bühner-Sekula et al. em 2003 (35), o teste ML Flow utilizado com amostra de sangue e soro foi avaliado em pacientes de áreas endêmicas no Brasil, Filipinas e Indonésia e de uma área não endêmica em Gana. Foram selecionados 114 pacientes MB e 85 PB. Como controle, um total de 498 indivíduos foram selecionados entre saudáveis e diagnosticados com outras doenças (tuberculose, HIV, hepatite A e B, etc), tanto de áreas endêmicas quanto de não endêmicas. Quando o teste foi comparado com a classificação clínica inicial do estudo, 111 (97,4%) dos 114 pacientes MB mostraram resultados positivos, enquanto no grupo de PB, apenas 34 (40%) dos 85 apresentaram resultados positivados. Em relação ao grupo controle, 449 (90,2%) dos 498 apresentaram resultados negativos. Os autores

consideraram que porque o teste é de fácil utilização, não requer nenhum equipamento adicional e por ter alta estabilidade dos reagentes, pode ser uma boa opção para países de clima tropical na interrupção da transmissão da hanseníase.

O ML Flow também foi avaliado por Lobato et al. (2011) (41) para um total de 154 pacientes recém diagnosticados com a hanseníase e 191 controles. Todos os participantes foram selecionados em um centro de referência nacional de hanseníase, em Minas Gerais. Os pacientes foram diagnosticados segundo critérios clínicos e laboratoriais e foram subdivididos segundo a classificação de Ridley-Jopling, sendo que os TT e alguns BT foram agrupados como paucibacilares, e BB, BL e LL e outros BT, como multibacilares. Os controles foram selecionados entre contactantes saudáveis que residiram nos últimos cinco anos com os pacientes. Uma amostra de 5µl de sangue da ponta do dedo indicador esquerdo foi coletada de todos os participantes e a leitura foi realizada 5 minutos após a reação. Entre os pacientes PB (44), nenhum positivou para o teste. Já no caso dos MB (110), 99 apresentaram resultados positivos mostrando uma sensibilidade de 90%. Os controles apresentaram resultados negativos em 172 dos 191 contactantes (especificidade de 90,1%).

Um outro teste rápido sorológico foi testado por Cardoso et al. em 2013 (42), o NDO-LID, que permitia a detecção de anticorpos IgG e IgM. Todos os participantes do estudo foram selecionados em áreas endêmicas. Pacientes de ambos os sexos foram recrutados de um centro de referência em diagnóstico, tendo realizado testes clínicos, baciloscópicos e histológicos, enquanto os controles eram indivíduos sem história prévia da doença ou de tuberculose e que não eram contactantes. A amostra foi composta por 313 indivíduos, sendo 108 classificados como MB, 104 como PB e 101 controles. Uma amostra de soro não diluído era aplicada no teste com leitura após 20 minutos. Entre os pacientes MB, 94 (87%) testaram positivo, mas entre os PB esse número foi de apenas 21 (20,2%). Entre os controles, 97 foram considerados negativos (96%).

Duas coortes foram realizadas para avaliação de dois diferentes testes rápidos sorológicos por van Hooij et al. (2017) (43), uma nas Filipinas e outra em Bangladesh. Nas Filipinas, 195 pacientes foram selecionados em um centro de pesquisa de hanseníase e diagnosticados por meio de exames clínicos e histológicos, sendo 171 MB e 24 PB. Cinco controles sem exposição à hanseníase ou à tuberculose, foram selecionados de áreas não endêmicas. O soro dos pacientes foi colhido no momento do diagnóstico e foram utilizados para avaliação de dois testes, o UCP-LFA e o Gold-LFA. No teste UCP-LFA, 161 dos MB (94,2%) e 4 (16,7%) dos PB foram identificados, enquanto todos os cinco controles apresentaram resultado negativo (100% de especificidade). Para o teste Gold-LFA, 133 (77,8%) MB e só 2 (8,3%) PB positivaram. Assim como no UCP-LFA, nenhum controle positivou para o Gold-LFA.

Na coorte de Bangladesh a amostra de pacientes foi selecionada de uma base de voluntários em área endêmica, diagnosticados por exames clínicos, bacteriológicos e histológicos, e os controles selecionados da mesma área, porém sem sinais clínicos ou sintomas de hanseníase ou tuberculose. Um total de 130 indivíduos foi selecionado, sendo 34 MB, 45 PB e 51 controles. Os mesmos testes da coorte das Filipinas foram aplicados à amostra e apresentaram os seguintes

resultados para o UCP-LFA: 14 (41,2%) MB e 9 (20%) PB positivados, enquanto 42 (82,4%) controles apresentaram resultados negativos. Para o teste Gold-LFA os pacientes identificados foram 15 (44,1%) MB e 8 (17,8%) PB, enquanto nos controles, 46 (90,2%) apresentaram resultado negativo.

A análise sumária da sensibilidade e especificidade foram calculadas, com base nos valores agregados obtidos nos estudos, por meio de uma meta-regressão utilizando o modelo bivariado de Reistma, 2005 (44). As medidas pontuais e intervalos de confiança foram obtidos com ajuste do modelo bivariado.

A análise revelou que a sensibilidade do teste rápido para detecção da forma MB foi de 81,8% (IC 95% 61,7 – 92,6) e para a forma PB foi de 23,3% (IC95% 13,2 – 37,6), o que corrobora com dados já observados nas revisões sistemáticas quando mostram uma melhor sensibilidade para os MB. A Figura 4 apresenta os gráficos de floresta da sensibilidade desses grupos. A especificidade apresentada de forma sumária foi de 89,1% (IC 95% 84,5 – 92,5) para os MB e de 91,5% (IC95%: 81,6 – 96,3) para os PB.

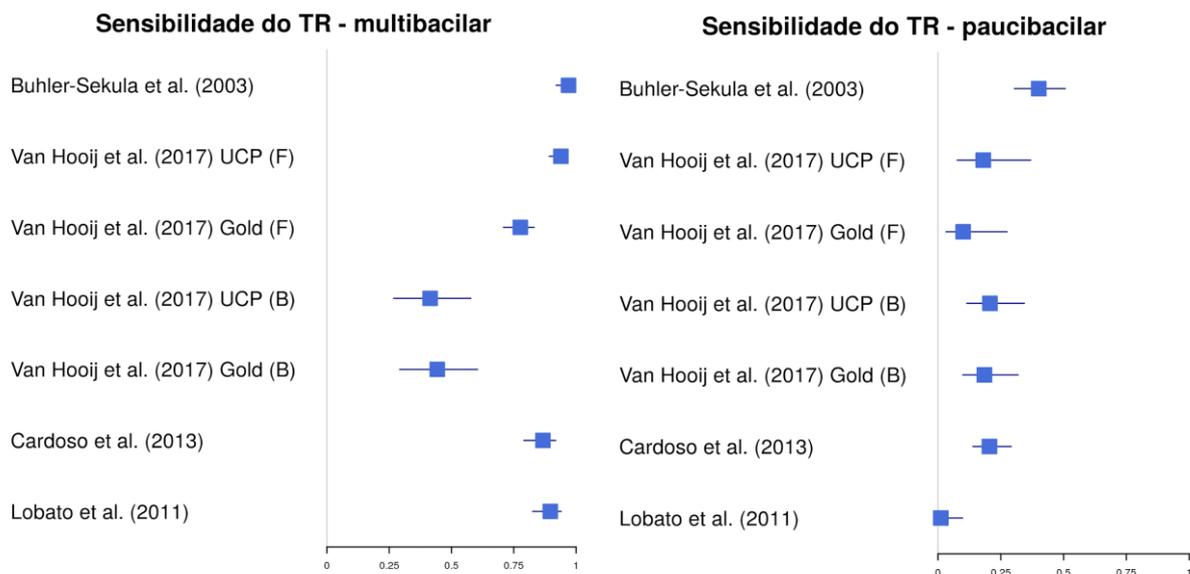


Figura 4. Gráfico de Floresta da sensibilidade do teste rápido para MB e PB

7.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade geral das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*³ considerando os dois grupos de MB e PB.

Pergunta: Teste rápido imunocromatográfico é acurado para o diagnóstico de hanseníase MB em contactantes com lesão suspeita?

Sensibilidade	0.82 (95% CI: 0.62 para 0.93)	Prevalência estimada	15% *
Especificidade	0.89 (95% CI: 0.84 para 0.93)		

Desfecho	No dos estudos (No de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza de evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados	Acurácia do teste CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 15%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com hanseníase)	7 testes (5 estudos) 742 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	123 (93 para 139)	⊕○○○ Muito baixa
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo hanseníase)								27 (11 para 57)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem hanseníase)	7 testes (5 estudos) 902 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave ^d	nenhum	757 (718 para 786)	⊕⊕○○ Baixa
Falsos-positivos (Pacientes com hanseníase incorretamente classificados)								93 (64 para 132)	

Explicações:

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

* A prevalência foi estimada a partir de dados brasileiros e modificada por painel de especialistas

³ Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Pergunta: Teste rápido imunocromatográfico é acurado para o diagnóstico de hanseníase PB em contactantes com lesão suspeita?

Sensibilidade	0.23 (95% CI: 0.13 para 0.38)	Prevalência		15%	
Especificidade	0.92 (95% CI: 0.82 para 0.96)				

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza de evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados	Acurácia do teste CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 15%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com hanseníase)	7 estudos (5 estudos) 371 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controlado	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	35 (20 para 56)	⊕○○○ Muito baixa
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo hanseníase)								115 (94 para 130)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem hanseníase)	7 estudos (5 estudos) 902 pacientes	Estudo de acurácia do tipo caso-controlado	grave ^a	não grave	não grave	não grave ^d	nenhum	778 (694 para 819)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos-positivos (Pacientes com hanseníase incorretamente classificados)								72 (31 para 156)	

Explicações:

- Não há informação se os resultados do teste de referência foram interpretados sem conhecimento dos resultados da condição clínica prévia do paciente, pois o exame era interpretado minutos depois da coleta.
- Embora haja cinco testes com estimativa pontual com resultado próximo e sobreposição de intervalo de confiança (IC), dois estudos, que contribuíram com maior população, tiveram resultados mais discrepantes, antagônicos e sem nenhuma sobreposição de IC.
- Ampla intervalo de confiança
- Embora possa apresentar um número de falsos negativos, sendo pacientes suspeitos, ainda passarão por outros clínicos especialistas. Há pouca influência no resultado.

7.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A proposta do demandante estima que a tecnologia seja utilizada nas fases iniciais do diagnóstico da hanseníase, subsidiando a realização de baciloscopia e encaminhamento a unidades de referência.

A detecção dos anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* no diagnóstico complementar de hanseníase tem sido uma promessa na busca por maiores índices de detecção dos casos de hanseníase. Deve ser analisada no cenário de testes em sequência em conjunto com o PCR. Ressalta-se a baixa qualidade dos estudos de acurácia com a tecnologia estudada. O principal objetivo da produção de novos métodos para a detecção de casos de hanseníase é o de alcançar a redução da transmissibilidade e consequentes morbidades associadas à doença.

A proposta da inserção do teste rápido imunocromatográfico seguindo o fluxograma proposto pela SVS será avaliada no modelo econômico deste parecer.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

8.1 Avaliação de custo-efetividade

A análise econômica foi realizada através de um modelo do tipo árvore de decisão. Foram elaborados quatro cenários, dois com análise de apenas um teste, baciloscopia (Figura 5) ou PCR (Figura 6), e dois cenários com testes sequenciais. No primeiro, casos suspeitos de hanseníase seriam testados com teste rápido seguido de baciloscopia caso o teste rápido fosse positivo. Teste rápido negativo significava interrupção da pesquisa (Figura 7). Por último, foi testado o uso sequencial de teste rápido, seguido de baciloscopia nos casos positivos ou seguido de PCR nos casos de teste rápido negativo ou baciloscopia negativa (Figura 8).

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

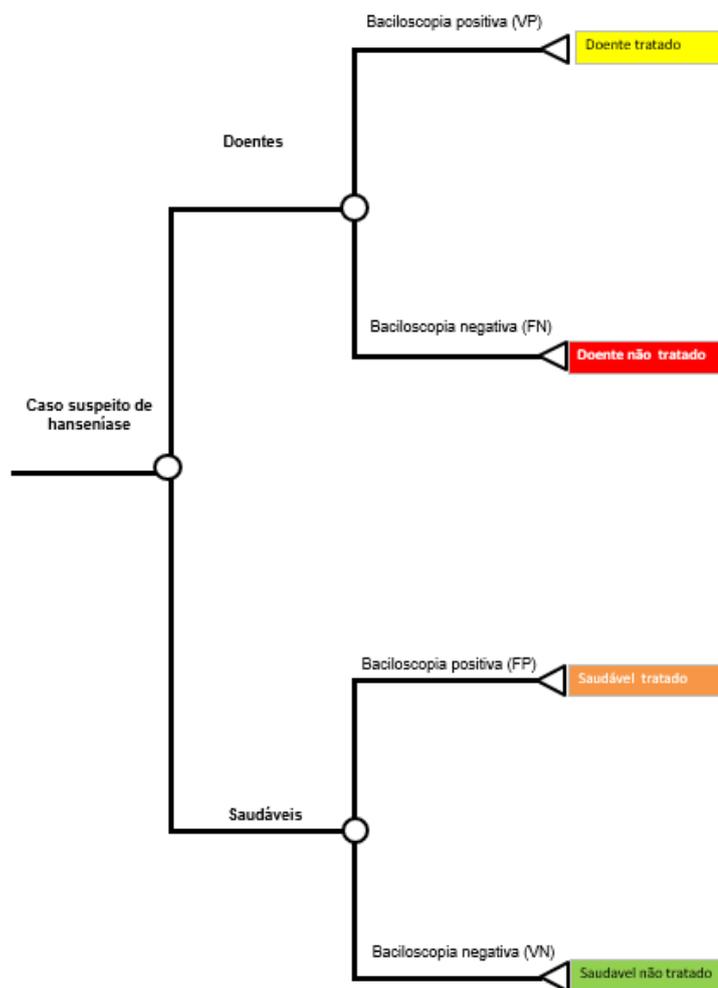


Figura 5. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com baciloscopia

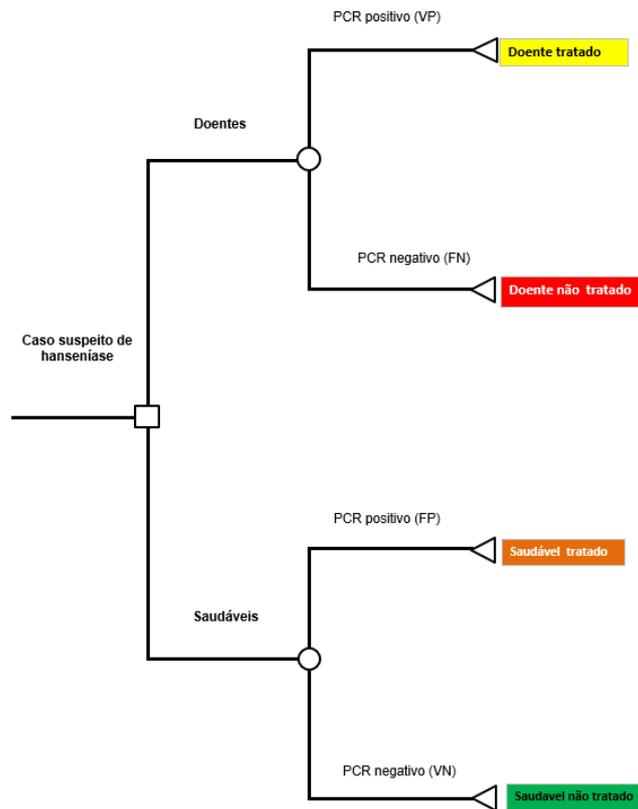


Figura 6. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com PCR

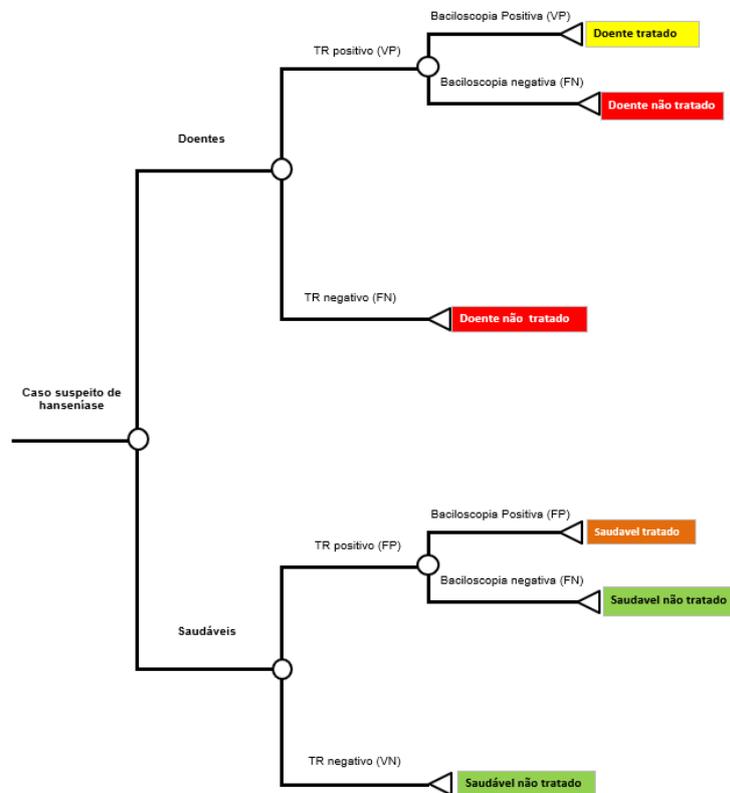


Figura 7. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia

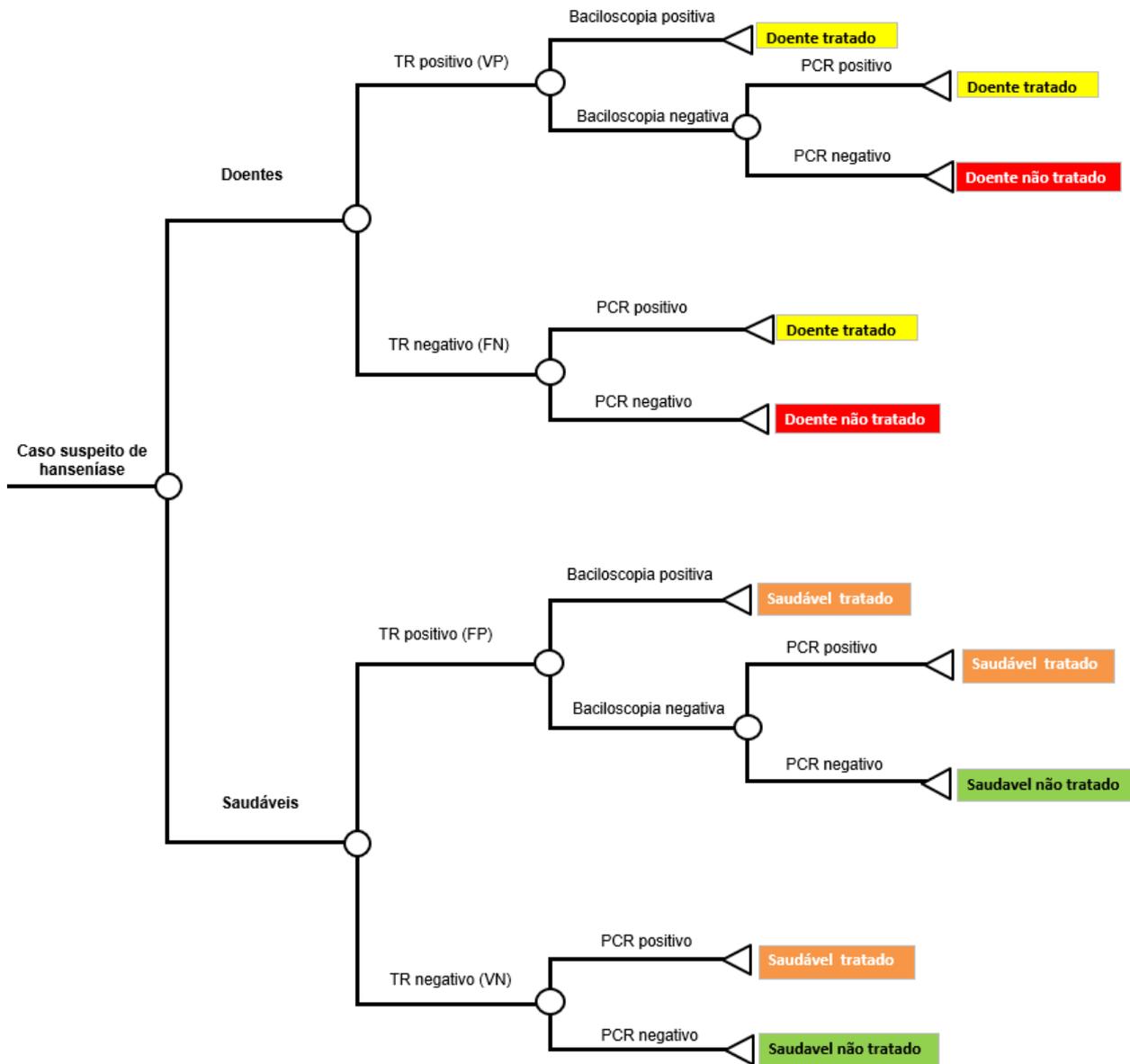


Figura 8. Árvore de decisão para diagnóstico de hanseníase com teste rápido seguido de baciloscopia e PCR

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

Tabela 1. Parâmetros do modelo de testes diagnósticos em hanseníase

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

Nota: Os valores de sensibilidade e especificidade, prevalência, percentual de pacientes não diagnosticados clinicamente e percentual de multibacilares foram obtidos através de revisão sistemática da literatura, os valores agregados da sensibilidade e especificidade foram calculados utilizando o modelo bivariado de Reitsma et al, a partir do ajuste do modelo foram estimados as medidas pontuais e os intervalos de confiança. Esses valores foram revisados por um painel de especialistas no intuito de tornar as análises mais conservadoras e de acordo com a realidade brasileira.

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

Os resultados foram sumarizados de acordo com o número de testes falso negativos, ou seja, pelo número de pacientes doentes não diagnosticados. A cada 100 casos suspeitos, foi estimado que não seriam diagnosticados pacientes com hanseníase na seguinte proporção: 7,33 com baciloscopia, 9,39 com teste rápido seguido de baciloscopia, 2,85 com teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR e 4,04 com PCR. Como o objetivo é reduzir o máximo possível de doentes não diagnosticados, a estratégia mais eficaz é a do teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR. A TR seguida de baciloscopia foi dominada pela baciloscopia pois é mais cara e tem mais falsos negativos. A estratégia com uso apenas do PCR foi dominada pela estratégia do teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR pois é mais cara e tem mais falsos

negativos (Tabela 2). Estimou-se que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para o ganho de um diagnóstico incremental de hanseníase seria de R\$ 2.977,52.

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

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

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

Na análise de sensibilidade determinística, a variável com maior impacto na estimativa do RCEI foi a prevalência de hanseníase entre os casos suspeitos conforme o diagrama de tornado apresentado na Figura 9.

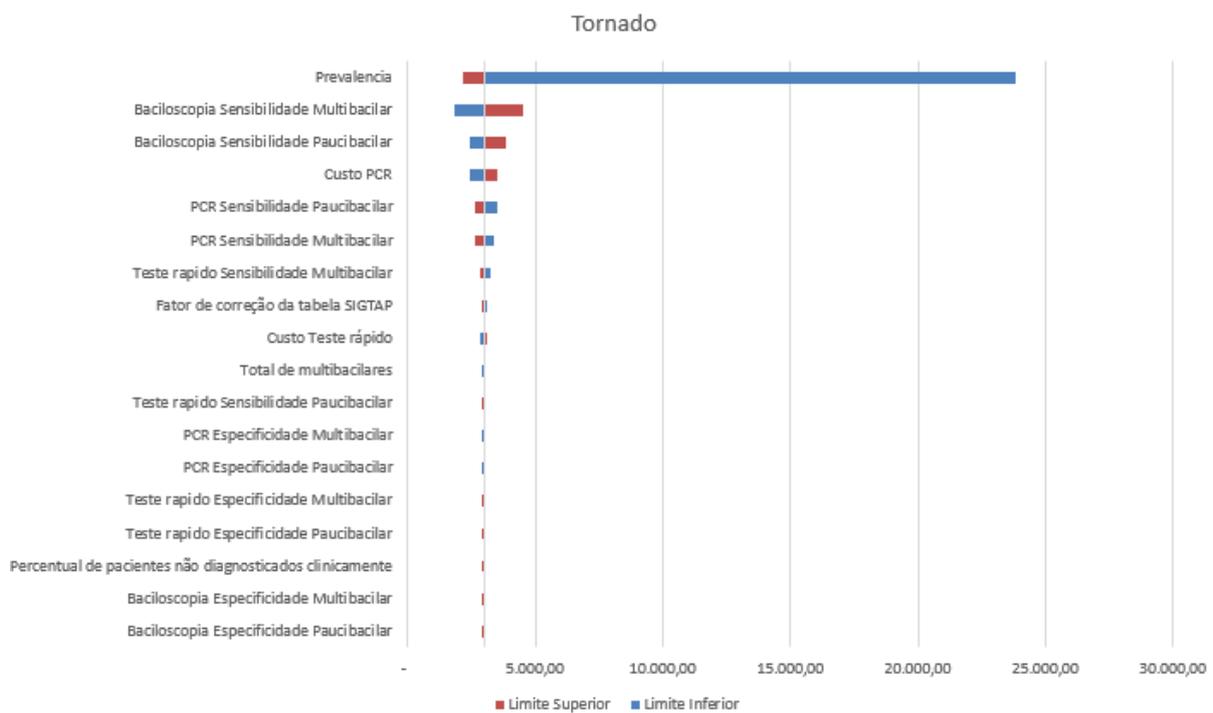


Figura 9. Diagrama de tornado das variáveis utilizadas na análise da RCEI dos testes diagnósticos em hanseníase

Na análise probabilística, todos os resultados encontram-se no quadrante superior direito, indicando maior custo e maior eficácia da estratégia teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR em comparação com o uso isolado da baciloscopia (Figura 10).

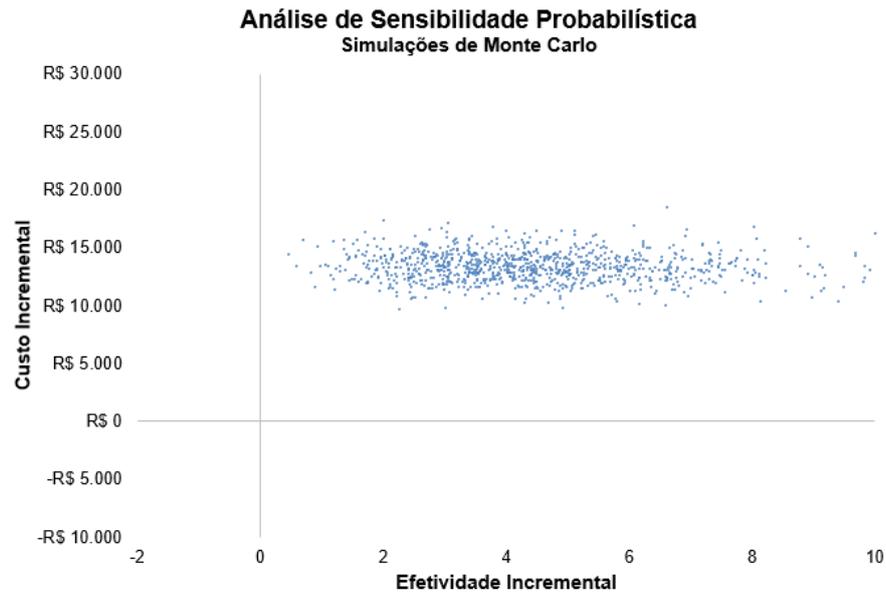


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística das simulações dos testes diagnósticos em hanseníase

A curva de aceitabilidade indica que a partir de R\$ 3.200,00 50% das simulações e a partir de R\$ 5.900,00 90% das simulações seriam favoráveis à estratégia teste rápido seguido de baciloscopia ou PCR em comparação com o uso isolado da baciloscopia (Figura 11).

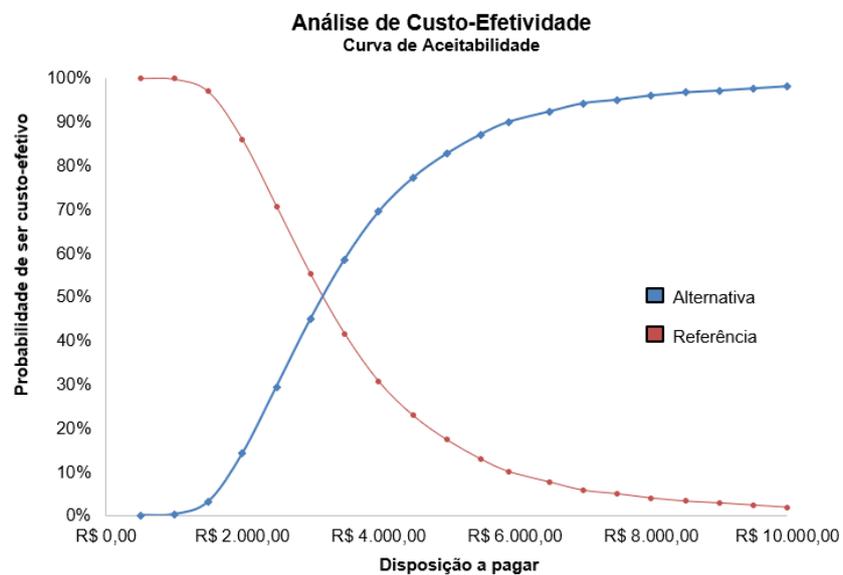


Figura 11. Curva de aceitabilidade do uso sequencial do teste rápido, baciloscopia ou PCR *versus* o uso isolado de baciloscopia no diagnóstico de hanseníase

8.2 Análise de impacto orçamentário

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

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

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

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

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

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

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

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Nesta seção fez-se uma busca patentária onde foram consultadas as bases de dados *Cortellis Competitive Intelligence* e *Cortellis Generics – Clarivate Analytics*. O campo de *Busca Avançada* foi utilizado para refinar os resultados com maior precisão, inserindo os seguintes termos: “IgM” com o filtro *Indication: Mycobacterium leprae infection*”.

Pedido de Patente	Título	Depositante
WO2014071456	Diagnostic, prognostic, therapeutic and screening protocols	The Macfarlane Burnet Institute For Medical Research & Public Health Ltd
BR102014003636	Peptídeos recombinantes miméticos a antígenos da m. leprae e suas aplicações diagnósticas e imunogênicas	Universidade federal de uberlândia (BR/MG) / Fundação de amparo a pesquisa do estado de minas gerais fapemig (BR/MG)
PI 0605850-7	Método de seleção de peptídeos, peptídeos, método e kit de identificação de infecções pelo <i>Mycobacterium leprae</i> , composições farmacêuticas ou imunológicas contendo peptídeos de <i>Mycobacterium leprae</i> ou sequências funcionalmente equivalentes aos mesmos	Fundação Oswaldo Cruz (BR/RJ)

Foram encontrados três documentos de patente. Um depósito internacional WO2014071456 cujo objeto trata de “Protocolos, diagnósticos, prognósticos, terapêuticos e de triagem” além de dois documentos PI 0605850-7 e BR102014003636, depositados no INPI Brasil com objetos distintos como descrito na tabela acima. Dentre os pedidos brasileiros foram identificados uma patente concedida e um pedido em fase de análise de mérito.

É importante salientar que o pedido internacional WO2014071456, foi depositado no Brasil, contudo, não deu continuidade ao trâmite de depósito no país. Desta forma, o objeto ali descrito encontra-se em domínio público em território nacional.

A patente **PI 0605850-7** foi depositada em 14/12/2006 e sua vigência expirará em 14/12/2026. O objeto protegido se refere a:

1. Método de seleção de peptídeos derivados de proteínas ou regiões de proteínas pertencentes ao genoma do *mycobacterium leprae*;
2. Peptídeos caracterizados por conter uma das 58 sequências do tipo de peptídeo, que está compreendido entre p37 e p94, listadas no objeto;
3. Método para detecção de infecções pelo *mycobacterium leprae*, seguindo as etapas: (a) coleta da amostra; (b) extrair o material de interesse da amostra; (c) colocar o material biológico colido em contato com, pelo menos um dos peptídeos p37 à p94; (d) detecção, por técnicas apropriadas a indução antígeno-específica de moléculas imunoinflamatórias e/ou presença de células que respondem aos peptídios utilizados;
4. Método utilizado para cada etapa da detecção de infecções pelo *mycobacterium leprae*;
5. *Kit* para uso na detecção de infecções pelo *mycobacterium leprae* segundo o método descrito na item 3, aditivos e reagentes necessários para cada etapa presente no método e, opcionalmente, protocolo e manual para instruir o usuário.
6. Composições farmacêuticas ou imunológicas caracterizadas por conter como princípios ativos, pelo menos um dos peptídios da sequência compreendida entre p37 e p94.

E, por fim, o pedido de patente **BR102014003636** cujo depósito foi realizado em 14/02/2014, ainda em análise no INPI, apresenta o título: Peptídeos recombinantes miméticos a antígenos da *M. leprae* e suas aplicações diagnósticas e imunogênicas, está na fase de análise de mérito no INPI e apresentou as seguintes reivindicações:

1. PEPTÍDEOS RECOMBINANTES SINTÉTICOS MIMÉTICOS a antígenos do *M. Leprae* caracterizados por compreender um ou mais compostos descritos pelas sequências de número 1 a 80 descritas no objeto de pedido, assim como sua composição imunogênica;
2. PEPTÍDEOS RECOMBINANTES MIMÉTICOS E SUAS SEQUÊNCIAS REVERSAS, caracterizados por compreender as sequências de número 1 a 20 e 41 a 60;
3. COMBINAÇÕES DE PEPTÍDEOS RECOMBINANTES SINTÉTICOS MIMÉTICOS a antígenos do *M. leprae*, caracterizados por incluir espaçadores e sequências da proteína PII do fago M13.

4. USO DOS PEPTÍDEOS E SUAS SEQUÊNCIAS REVERSAS, conforme descritos nos tópicos 1 e 2, caracterizados por: serem integrantes na preparação de uma composição imunogênica, para estimular o sistema imune humano ou animal contra doenças infecciosas, tal como a hanseníase; **serem utilizados em processos de diagnóstico, prognóstico, marcadores de risco, adoecimento ou estado reacional, in vitro ou in vivo, e/ou no tratamento de doenças infecciosas, principalmente hanseníase.** (Grifo Nosso)
5. PEPTÍDEOS E SUAS SEQUÊNCIAS REVERSAS sintéticos ou recombinantes **caracterizados pela detecção ser através de ensaios imunológicos por ensaios imunológicos**, como por exemplo, testes imunoenzimáticos (tais como ELISA, Western Blot, imunofluorescência, imunohistoquímica, e outros), **testes por imunoaglutinação (ML-FLOW**, Testes de fluxo lateral e outros), biosensores (Sensores eletroquímicos, Sensores ópticos por ressonância plasmônica de Superfície, ou utilização de *quantum dots*, microscopia de força atômica, espectroscopia de fluorescência e outros) ou de qualquer outra forma de detecção relacionada direta ou indiretamente em amostras de fluídos corporais, como saliva, sangue, soro, plasma e urina. (Grifo Nosso)

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se, por meio de consulta às bases de dados especializadas, que a literatura científica é limitada quanto ao impacto do teste em desfechos clínicos, mas é razoável o pressuposto que o aumento na capacidade de diagnósticos leva a impacto na redução das adversidades e da transmissão da hanseníase.

Em pacientes contactantes de hanseníase MB e portadores de lesões duvidosas, o teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase demonstrou uma sensibilidade estimada de 82% e especificidade de 89%, com certeza da evidência variando entre baixa e muito baixa. Já para pacientes contactantes de hanseníase PB e lesões duvidosas, o teste demonstrou uma sensibilidade estimada de 23% e especificidade de 92%, com certeza da evidência variando entre moderada a muito baixa.

A estratégia conjunta do teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* acrescida à baciloscopia ou detecção de PCR foi considerada custo-efetiva, enquanto a RCEI foi estimada em R\$ 2.977,52, dominando a baciloscopia + teste rápido e o PCR isolado. O impacto orçamentário incremental estimado em R\$ 3.448.849,77 pode ser considerado limitado frente aos benefícios propostos pela incorporação do teste rápido no fluxo diagnóstico da hanseníase.

12. 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 rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de hanseníase.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 96/2021 foi realizada entre os dias 22/11/2021 e 01/12/2021. Foram recebidas 51 contribuições, sendo 14 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 37 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>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 14 contribuições técnico-científicas, sendo duas provenientes de pessoa jurídica (sociedades médicas) e dentre as demais 12 contribuições, dez foram enviadas por profissionais de saúde, um por um interessado no tema e outro de familiar, amigo ou cuidador do paciente. Todos opinaram a favor da recomendação preliminar para incorporação do teste. Seguem, no quadro a seguir, as características dos participantes na consulta pública.

Características dos Participantes	Valor (%)
Sexo	
Feminino	9 (75%)
Masculino	3 (25%)
Faixa etária	
menor 18	1 (8%)
18 a 24	0 (0%)
25 a 39	5 (42%)
40 a 59	6 (50%)
60 ou mais	0 (0%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0%)
Branco	9 (75%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	2 (17%)
Preto	1 (8%)
Regiões brasileiras/País estrangeiro	
Norte	1 (7%)
Nordeste	1 (7%)
Sul	1 (7%)
Sudeste	7 (50%)
Centro-oeste	4 (29%)
País estrangeiro	0 (0%)

Alguns trechos foram transcritos para exemplificar as contribuições, e estão apresentados a seguir, com algumas respostas da equipe de pareceristas:

Profissional de Saúde

“Inferese que há muitos casos de hanseníase não diagnosticado pelo serviço de atenção primária do SUS por basearem-se no resultado negativo da baciloscopia (BAAR) e que [...] não descarta o caso. Contudo, pela falta de qualificação dos profissionais nos aspectos clínico e laboratoriais da hanseníase, a interpretação errônea da BAAR é recorrente. Face ao exposto, os estudos evidenciam que o teste rápido tem maior especificidade e sensibilidade para o M. Leprae, comparado a BAAR, o que contribuirá para o diagnóstico de casos MB não diagnosticados na rede...”

“Com este exame o diagnóstico será precoce o que vai ajudar os pacientes a evitar as sequelas incapacitantes que a doença provoca.”

" ... O teste rápido Bioclin diminui significante o custo de uma análise imunológica, apresenta um tempo reduzido (5 a 20 minutos) para sua realização, além da possibilidade de ser executado no próprio ambulatório diretamente por profissionais de saúde sem necessitar passar pelo laboratório. [...] Dessa forma, otimizaria o tempo de diagnóstico e por consequência o tempo de início de tratamento do paciente. Considerado o exposto, nosso parecer é favorável à adoção da proposta nº 96 de incorporação do teste Bioclin Fast ML Flow."

Sociedade Brasileira de Hansenologia

- Quanto a afirmação de que, *"O documento apresentado para a incorporação do teste rápido cromatográfico não faz referência qualitativa ou quantitativa ao antígeno que está presente na fita, nem ao cut off do exame, ponto importantíssimo para a definição de ser realmente, ou não, um teste que pode auxiliar no diagnóstico precoce dos casos novos"*.

Ressaltamos que, na ficha técnica da tecnologia (pág. 28) está referida sua característica qualitativa "Teste imunocromatográfico rápido para a determinação qualitativa de anticorpos IgM *anti-Mycobacterium leprae...*". A presença do antígeno PGL-1 imobilizado, forma uma linha discreta numa membrana porosa de nitrocelulose, localizada na zona de teste. A detecção de anticorpos IgM anti-PGL-1 pode ser utilizado como diagnóstico complementar combinando seus resultados com outros dados clínicos e diagnósticos, sendo sua detecção particularmente útil no diagnóstico da hanseníase MB.

- Com relação à afirmação de que, *"Ainda quanto a sorologia, a afirmativa de que "os resultados positivos em pacientes com infecção subclínica, são falso positivos, e nesses casos reduzem a especificidade do teste" não pode ser corroborada. Na realidade, não temos estudos de longo prazo acompanhando essas pessoas para verificar se realmente seriam falso-positivas ou se a positividade, que já indica contato com o bacilo, já indicaria também a possibilidade do desenvolvimento de hanseníase no futuro..."*

Concordamos que são necessários estudos com tempo de seguimento prolongado a fim de verificar o desenvolvimento de hanseníase no futuro e reiteramos, conforme consta no relatório, que: "a presença dos anticorpos reflete a carga bacilar e por conseguinte a presença de infecção subclínica ou doença".

- Ainda, em relação à opinião de que, *"os suspeitos de hanseníase seriam testados com teste rápido seguido de baciloscopia, caso o teste rápido fosse positivo" nos parece razoável. No entanto, a afirmação de que o "teste rápido negativo significava interrupção da pesquisa"*.

Nesse contexto, os pacientes com teste rápido negativo, a princípio não seriam rastreados para a hanseníase, mas continuariam sendo acompanhados clinicamente, sendo reavaliados na presença de lesões suspeitas. Não há sentido clínico ou econômico para realizar um teste se não for para modificar a conduta.

Sociedade Brasileira de Dermatologia

“A SBD concorda com a indicação do teste rápido apresentada no documento submetido a análise pública, especialmente com o fluxo sugerido...”

“[...] destacam-se duas situações muito preocupantes: a dificuldade para a realização de baciloscopia por laboratórios públicos qualificados ..., e a dificuldade para encaminhamento desses casos inconclusivos para as unidades de referência, seja pela morosidade dos sistemas de regulação para unidades secundárias, seja pela dificuldade de deslocamento da população carente e mais frequentemente afetada pela hanseníase”.

“...limitação da sorologia para o diagnóstico da doença, tendo em vista a frequente soro-positividade em indivíduos sadios procedentes de áreas endêmicas e a negatividade em portadores de hanseníase, especialmente com formas paucibacilares – PB (Moura et al., 2008)”.

“risco real de que um teste sorológico positivo seja considerado como critério diagnóstico isolado e resulte no tratamento inadequado dos casos clínicos duvidosos e de comunicantes sadios”.

“cabe ao Ministério da Saúde desenvolver uma séria campanha educativa para os profissionais de saúde brasileiros.”

13.2 Contribuições de experiência e opinião

Foram recebidas 37 contribuições de experiência ou opinião, sendo uma contribuição de pessoa jurídica e 36 contribuições de pessoas físicas. Dentre as contribuições de pessoas físicas, 27 foram enviadas por profissionais de saúde, oito por interessados no tema, e um de familiar, amigo ou cuidador do paciente. Opinaram a favor da Recomendação Preliminar para incorporação do teste, 97% (36) e apenas 2% (1) contra a incorporação.

Características dos participantes	Valor (%)
Sexo	
Feminino	32 (89%)
Masculino	4 (11%)
Faixa etária	
menor 18	0
18 a 24	0
25 a 39	15 (42%)
40 a 59	17 (47%)
60 ou mais	4 (11%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (3%)
Branco	22 (61%)
Indígena	0
Pardo	12 (33%)
Preto	1 (3%)
Regiões brasileiras/País estrangeiro	
Norte	0
Nordeste	8 (22%)
Sul	5 (14%)
Sudeste	21 (57%)
Centro-oeste	2 (5%)
País estrangeiro	1 (3%)

Destacam-se os seguintes trechos das contribuições de experiência e opinião:

Profissional de Saúde

*“Meu diagnóstico como de muitos pacientes **foi muito demorado** e só fechado com biopsia, procedimento invasivo. Com o teste acredito que ganharemos tempo e teremos um **controle mais efetivo desta patologia estigmatizadora**, que agride o ser humano de forma multifatorial.”*

Familiar, amigo ou cuidador de paciente:

“Meu pai fez baciloscopia, mas deu negativo. Ainda assim, pela análise clínica dos sintomas por uma hansenologista do SUS e por uma neurologista particular, ele foi diagnosticado. Isso prova o quanto a baciloscopia sozinha não é suficiente para dar um diagnóstico exato. Em outra situação, com médicos menos experientes, meu pai poderia ter um diagnóstico errado mais uma vez.”

“Meu pai tem hanseníase e está em tratamento. [...] foi erroneamente diagnosticado com ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica) por um neurologista do SUS [...] em fevereiro de 2020. [...] passou mais de 6 meses tomando Riluzol, [...] R\$1000 na época, fornecido pela Farmácia do Estado, que pagava esse custo.”

“Para o meu pai, o prejuízo foi a piora da real doença. Em fevereiro de 2020, ele tinha um pé equino e uma mão com atrofia e fraqueza [...]. Em novembro de 2020 ele estava com as duas mãos atrofiadas e os dois pés equinos. Não consegue mais sair na rua sozinho [...].”

“Por tudo isso, acredito que melhorar as condições de diagnóstico pode evitar a piora da doença. Enfim, será infinitamente melhor para os cidadãos do 2º país com maior número de casos de Hanseníase no mundo, o Brasil, e para os custos do Estado, que haja mais possibilidades de diagnóstico em tempo hábil.”

“Exame físico (soberano, mas nem sempre suficiente para confirmar um caso de hanseníase), baciloscopia ajuda apenas a confirmar os casos MB quando positiva, a biópsia é de difícil acesso, principalmente pela demora em conseguir vaga, agendar e ter resultado.”

“Baixa eficiência das tecnologias atualmente existentes no SUS.”

“Dificuldade em fechar diagnóstico, dificultando o mesmo e postergando o início do tratamento.”

“O diagnóstico descentralizado para APS sem o suporte laboratorial gera insegurança e muitas vezes o atraso no diagnóstico. A implementação de ferramentas de apoio diagnóstico para os profissionais facilitará as ações de busca ativa e detecção oportuna de casos”.

“... A incorporação de teste rápido ... para hanseníase vai permitir que o acesso ao diagnóstico chegue a todos os lugares, ... eximindo de que haja uma estrutura laboratorial para execução.”

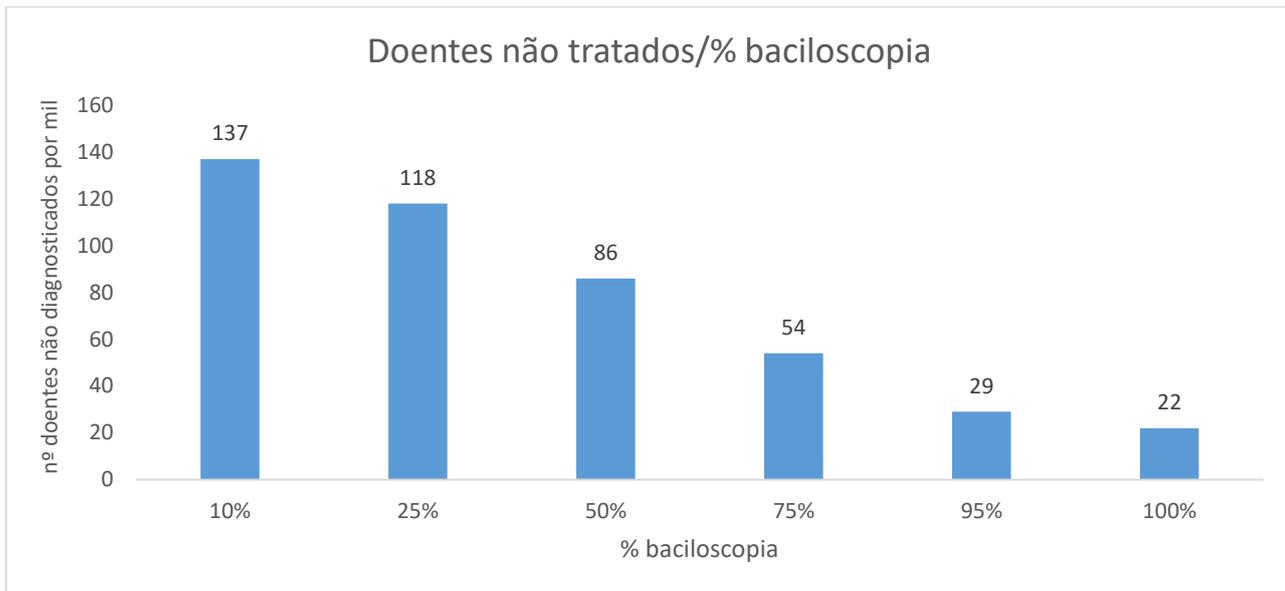
“Ter uma tecnologia diagnóstica rápida e acessível em qualquer unidade de saúde facilitaria principalmente para unidades longínquas, em que o deslocamento é difícil.”

“... Muito se fala da apresentação da hanseníase com manchas na pele e nervos. Contudo, a forma mais bacilífera e insidiosa, a hanseníase Virchowiana, é uma doença sistêmica, que se confunde com doenças reumatológicas. Nesses casos o teste negativo exclui hanseníase e o teste positivo orienta o processo diagnóstico, devido a sua alta especificidade”.

“... os multibacilares, que são bem discriminados pelo teste, são aqueles que vem mantendo a cadeia epidemiológica de transmissão da doença...”

13.3 Avaliação global das contribuições

A principal discussão é se o TR possui especificidade suficiente para funcionar como *screening* para a baciloscopia conforme orientado pelo fluxograma. Calculamos o valor preditivo negativo (VPN) para as formas pauci e multibacilar estimado em 87,1% e 97% respectivamente, considerado adequado. Quanto a possibilidade de realizar apenas baciloscopia e PCR em tempo real para todos os suspeitos, estimamos que esta opção somente seria mais custo efetiva se mais de 95% dos pacientes realizassem a baciloscopia para apresentar melhor desempenho em relação aos desfechos dos doentes não tratados. Além de se levar em consideração a dificuldade para o encaminhamento de todos os indivíduos para um Centro de Referência, que é onde se realiza o PCR em tempo real. Este valor foi considerado improvável pelos especialistas consultados.



Os argumentos apresentados evidenciam as dificuldades presentes atualmente para o diagnóstico da hanseníase e mencionam os benefícios de realizar o diagnóstico precoce e descentralizado deste paciente, podendo ainda minimizar o risco de sequelas e estigmas desta doença. É fundamental uma adequada campanha de treinamento da equipe da atenção básica, uma vez que o TR não deve ser utilizado isoladamente como teste diagnóstico e sim, apenas como *screening* para baciloscopia, frente ao seu elevado VPN. A incorporação do teste deve ser monitorada garantido que seu uso, em especial em áreas hiperendêmicas não acarrete um super tratamento dos contactantes.

14.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 rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* como teste complementar ao diagnóstico da hanseníase.

As contribuições recebidas durante Consulta Pública não acrescentaram evidências que pudessem modificar a recomendação preliminar, e assim manteve-se o entendimento de que a incorporação do teste rápido como complemento ao diagnóstico da hanseníase, auxiliará no encaminhamento de contactantes suspeitos para a confirmação da doença, resultando assim em diagnósticos mais precoces e consequente minimização de riscos à saúde do paciente, a partir da disponibilização célere do tratamento adequado.

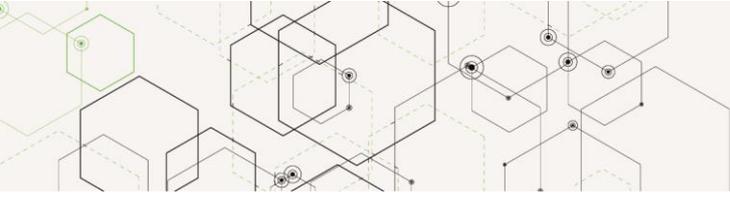
Foi assinado o registro de deliberação nº 686/2021.

15. DECISÃO

16. REFERÊNCIAS

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

23. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. Vol. 51, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004. p. 417–26.
24. Gillini L, Cooreman E, Wood T, Pemmaraju VR, Saunderson P. Global practices in regard to implementation of preventive measures for leprosy. Vol. 11, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2017.
25. Hagge DA, Thapa T, Shrestha IR, Neupane K, Napit IB, Rajan L, et al. IS COUNTING LESIONS ENOUGH: THE SIGNIFICANCE OF SLIT SKIN SMEARS AND BIOPSY HISTOPATHOLOGY IN THE CLINICAL DIAGNOSIS, TREATMENT AND CLASSIFICATION OF LEPROSY PATIENTS. In: O-001. Brussels; 2013. p. 39.
26. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos : baciloscopia em hanseníase. 1ª. Ministério da Saúde, editor. 2010. 1–54.
27. Lockwood DNJ, Nicholls P, Smith WCS, Das L, Barkataki P, van Brakel W, et al. Comparing the clinical and histological diagnosis of leprosy and leprosy reactions in the infir cohort of indian patients with multibacillary leprosy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012 Jun;6(6).
28. Martelli CMT, Stefani MM de A, Oliveira Penna G, Andrade ALSS. Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase Brazilian endemisms and epidemics, challenges and prospects for scientific investigation: leprosy. *Rev Bras Epidemiol*. 2002;5.
29. Naveed T, Shaikh ZI, Muhammad IA. Diagnostic accuracy of slit skin smears in leprosy. *Forces Med J [Internet]*. 2015;65(5):649–52. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/334697742>
30. Santos AR, De Miranda AB, Sarno EN, Suffys PN, Degraive WM. Use of PCR-mediated amplification of *Mycobacterium leprae* DNA in different types of clinical samples for the diagnosis of leprosy. *J Med Microbiol*. 1993 Oct;39(4):298-304.
31. Williams DL, Gillis TP, Booth RJ, Looker D, Watson JD. The use of a specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. *J Infect Dis*. 1990 Jul;162(1):193-200.
32. Kang TJ, Kim SK, Lee SB, Chae GT, Kim JP. Comparison of two different PCR amplification products (the 18-kDa protein gene vs. RLEP repetitive sequence) in the diagnosis of *Mycobacterium leprae*. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jul;28(4):420-4.
33. Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(11):e328.
34. Martinez AN, Ribeiro-Alves M, Sarno EN, Moraes MO. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Oct;5(10):e1354.
35. Bühner-Sékula S. Sorologia PGL-I na hanseníase. Vol. 41, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008.
36. Grossi MADF, Leboeuf MAA, Andrade ARC de, Lyon S, Antunes CM, Bühner-Sékula S. A influência do teste sorológico ML Flow na classificação da hanseníase The influence of ML Flow test in leprosy classification. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:34–8.
37. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003 May 1;41(5):1991–5.
38. Stefani MMA. Desafios na era pós genômica para o desenvolvimento de testes laboratoriais para o diagnóstico da hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008;41:89–94.
39. Torres RT, Fachi MM, Böger B, Marson BM, Ferreira VL, Pontarolo R, et al. Sensitivity and specificity of multibacillary and paucibacillary leprosy laboratory tests: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021 Jun 1;100(2).
40. Gurung P, Gomes CM, Vernal S, Leeflang MMG. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2019. p. 1315–27.
41. Lobato J, Costa MP, Melo Reis É, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ, et al. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Lepr Rev*. 2011;82:389–401.
42. Cardoso LPV, Dias RF, Freitas AA, Hungria EM, Oliveira RM, Collovati M, et al. Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. *BMC Infectious Diseases*. 2013 Oct 23;13(1).
43. van Hooij A, Fat EMTK, van den Eeden SJF, Wilson L, da Silva MB, Salgado CG, et al. Field-friendly serological tests for determination of *M. Leprae*-specific antibodies. *Scientific Reports*. 2017 Dec 1;7(1).



44. Reitsma, J. et al (2005). Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58, 982-990.

17. ANEXOS

ANEXO 1 – QUADRO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo	País	Teste índice	Material de análise	Total de participantes	N		Paucibacilar		Multibacilar		Observações
					n	n controle	Sensb	Especif	Sensb	Especif	
Buhrer-Sekula et al. 2003	Brasil, Indonésia, Filipinas, Gana, Holanda	ML Flow	Sangue total e soro	697	114 (MB) 85 (PB)	498	40,0%	90,2%	97,4%	90,2%	Pacientes de áreas endêmicas. Controles de áreas endêmicas e não endêmicas. Desconsiderados testes de avaliação comparativo com ELISA e de soro x sangue. Desconsideradas as amostras de contactantes.
Lobato et al. 2011	Brasil	ML Flow	sangue	397	110 (MB) 44 (PB)	191	0,0%	90,1%	90,0%	90,1%	Amostra de pacientes e contactantes (controles) de um centro de Uberlândia. Controles eram contactantes. Diagnóstico clínico, baciloscópico e histológico. Desconsiderados testes de avaliação comparativos com ELISA.
Cardoso et al. 2013	Brasil	NDO-LID	soro	313	108 (MB) 104 (PB)	101	20,2%	96,0%	87,0%	96,0%	Todos envolvidos de áreas endêmicas. Sem diferenças nas características de base. Diagnóstico clínico, baciloscópico e histológico. Desconsiderados testes de avaliação comparativo com ELISA. Desconsideradas as amostras de contactantes e de outras doenças
Van Hooij et al. 2017	Filipinas	UCP-LFA	soro	200	171 (MB) 24 (PB)	5	16,7%	100,0%	94,2%	100,0%	Amostras de um centro de tratamento em Cebu. Controle de apenas de áreas não endêmicas. Diagnóstico clínico e histológico. Desconsiderados testes de avaliação comparativo com ELISA e entre si.
		Gold-LFA					8,3%	100,0%	77,8%	100,0%	
	Bangladesh	UCP-LFA	soro	130	34 (MB) 45 (PB)	51	20,0%	82,4%	41,2%	82,4%	
		Gold-LFA					17,8%	90,2%	44,1%	90,2%	

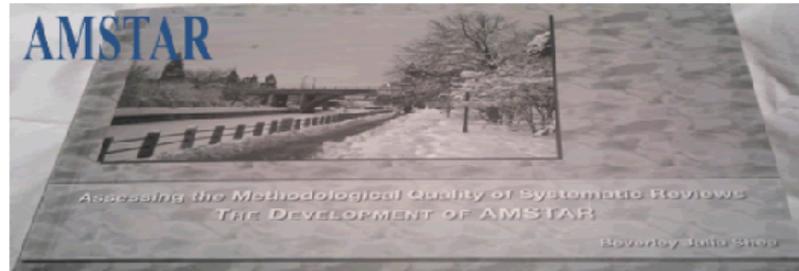
ANEXO 2 – AMSTAR 2 - RESULTADOS

19/10/2021 02:49

AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews

Katia Logout

My Account



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

AMSTAR 2 Results

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

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

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

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

RCT

NRSI Yes

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

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

RCT

NRSI Yes

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

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

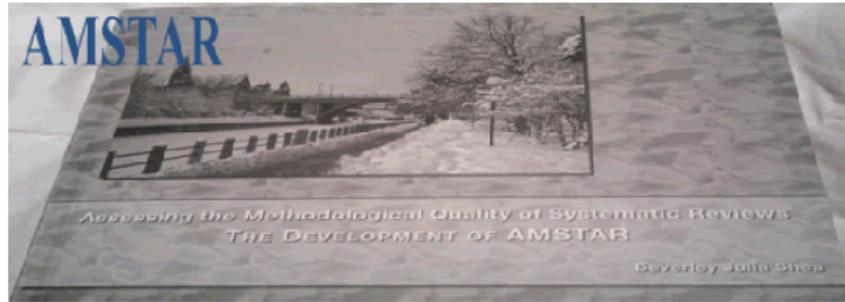
Yes

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

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

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

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



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

AMSTAR 2 Results

[Printer Friendly Version](#)

Article Name:

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

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

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

RCT

NRSI

Yes

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

Yes

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

RCT

NRSI

Yes

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

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

Yes

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

No

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

No

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

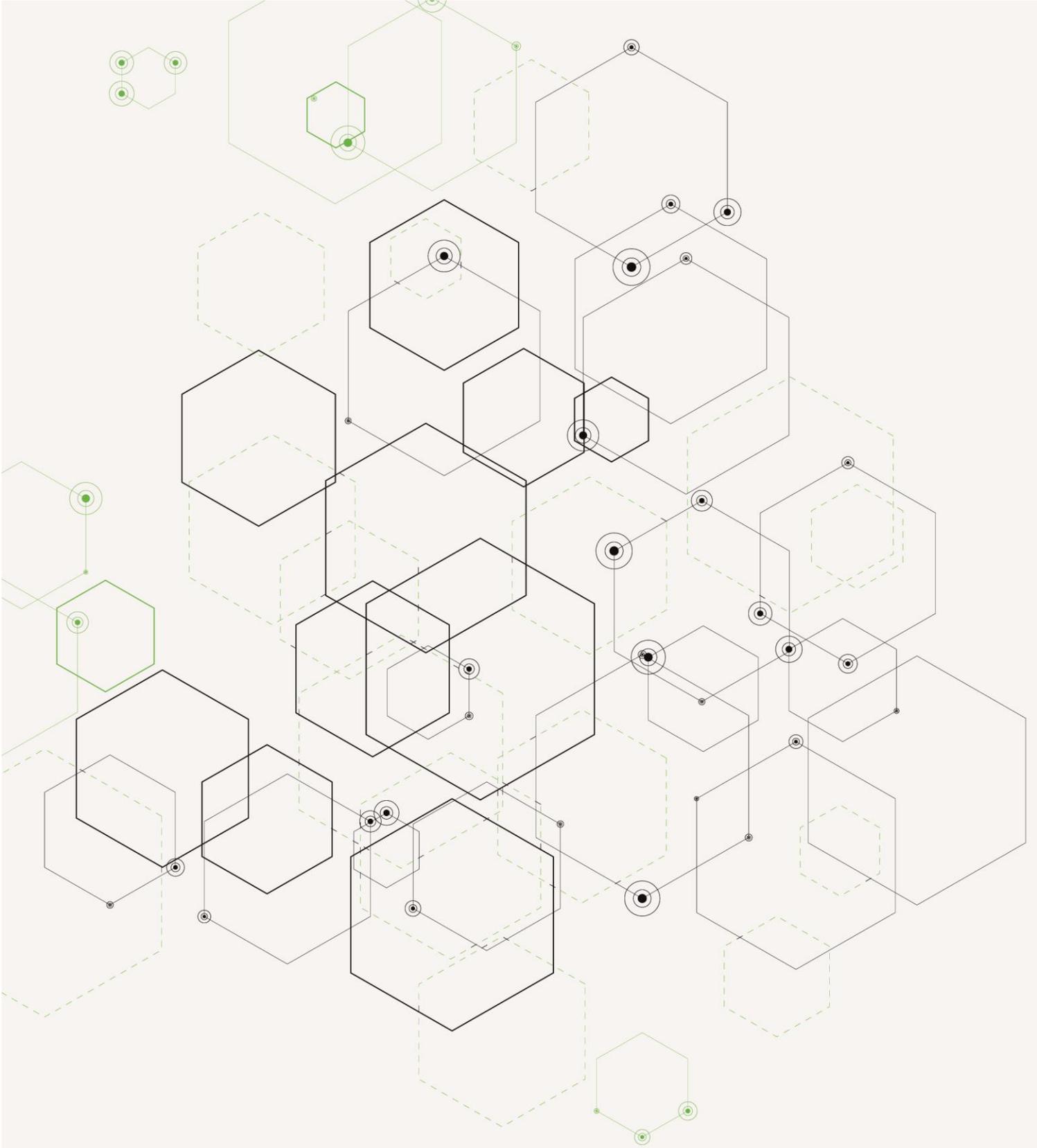
Yes

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

ANEXO 3 – EXPERTS ENVOLVIDOS NA VALIDAÇÃO DO MODELO ECONÔMICO

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

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



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

