



INFORME SBD

Consulta pública Nº 96 Publicada no DOU 19/11/2021

Início: 22/11/2021 Término: 01/12/2021

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

A introdução da PQT levou à progressiva redução do número de casos de hanseníase no mundo, mas a eliminação da doença permanece um grande desafio. Para alcançar a meta da OMS para a década 2021- 2030 de zero infecção, zero doença, zero incapacidade, zero estigma e zero discriminação, urge investir no diagnóstico precoce para interrupção da cadeia de transmissão, principalmente nas populações mais vulneráveis.

Atualmente, o diagnóstico da hanseníase em 70% dos casos é realizado na atenção primária e se baseia principalmente nos critérios clínicos, com apoio da baciloscopia de raspado intradérmico e em alguns casos do exame histopatológico, nem sempre disponíveis na rede básica de saúde. A baciloscopia, exame aparentemente simples, depende muito da perícia do operador, podendo ocorrer resultados negativos mesmo nos pacientes multibacilares (MB). A possibilidade de falhas nas diversas etapas do exame (profundidade do corte, coleta, espessura do esfregaço, coloração e leitura), pode influenciar no resultado do teste (Cavalcanti et al., 2012). O exame histopatológico é utilizado nos casos em que o diagnóstico permanece indefinido após a avaliação de rotina, principalmente nos casos paucibacilares. A especificidade do exame histopatológico varia entre 70% a 72%, entretanto a sensibilidade é mais baixa, variando de 49% a 70% (Porichha et al., 1993).

Nesse contexto, a adoção de novas ferramentas capazes de apoiar o diagnóstico da hanseníase são extremamente bem-vindas. A detecção de anticorpos IgG e IgM antiPGL-1 (principal glicolípido antigênico do *M. leprae*) é o parâmetro sorológico mais padronizado e avaliado na hanseníase, e testes sorológicos rápidos imunocromatográficos mostram resultados comparáveis aos estudos imunoenzimáticos (ELISA), com a vantagem de poderem ser realizados facilmente por profissionais de saúde no campo, em amostras de soro humano ou sangue total sem necessitar de equipamentos laboratoriais (Bührer-Sékula, 2008). No entanto, é preciso considerar a limitação da sorologia para o diagnóstico da doença, tendo em vista a frequente soropositividade em indivíduos sadios procedentes de áreas endêmicas e a negatividade em portadores de hanseníase, especialmente com formas paucibacilares – PB (Moura et al., 2008).

Em portadores da doença, os estudos têm demonstrado que os testes sorológicos são úteis como auxiliares na classificação operacional (PB x MB), para monitorar a eficácia da terapia e como ferramenta complementar na detecção de recidiva (Moura et al., 2008). Em indivíduos clinicamente saudáveis, a utilização da sorologia anti-PGL1 tem sido estudada especialmente entre comunicantes de portadores da doença, mostrando-se instrumento útil para identificar aqueles com maior risco de adoecer (Amorim et al., 2016), embora essa utilidade tenha sido questionada em outros estudos (Penna et al., 2016).

São mais raros os estudos sorológicos em indivíduos sadios. Em Malawi, na África, um inquérito sorológico realizado em 6.002 indivíduos saudáveis revelou positividade em torno de 20%, variável de acordo com a faixa etária, aumentando na população de 0-10 anos de idade, atingindo um platô entre 20-30 anos e, então, cair progressivamente até os 80 anos de idade, levando os autores a concluir que a exposição ao bacilo leva à soroconversão nos primeiros anos de vida, seguindo-se por negatificação na maioria dos indivíduos, sem desenvolvimento da doença (Fine et al., 1988).

Outro inquérito sorológico representativo de populações saudáveis foi realizado em 960 habitantes da Vila Kalo Papua, Nova Guiné (95% da população), revelando soroprevalência de 15%. Após dois anos, o estudo foi repetido com os mesmos indivíduos, mostrando que 67% daqueles indivíduos positivos no primeiro exame havia negativado sem desenvolver hanseníase. Por outro lado, a positividade havia aumentado para 23% no segundo exame, especialmente às custas de soroconversão em crianças. Os autores concluíram que a infecção pelo *M. leprae* ocorre precocemente na vida, no entanto, a maioria dos indivíduos apresenta boa resistência imunológica e queda nos níveis de anticorpos, enquanto poucos evoluem para a doença (Bagshawe et al., 1990).

Destacam-se os estudos sorológicos brasileiros realizados com 7.073 crianças saudáveis, com idade entre 10-14 anos, nos estados do Espírito Santo, Minas Gerais e Santa Catarina, utilizando-se teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos anti-PGL1, que revelaram soropositividade variável entre 8,5% e 17,4%, sem correlação entre a soroprevalência e a endemicidade local (Bührer-Sékula et al. 2008).

Desse modo, a Sociedade Brasileira de Dermatologia concorda com a indicação do teste rápido apresentada no documento submetido a análise pública, especialmente com o fluxo sugerido na Figura 2, onde esse instrumento é usado para seleção de um subgrupo de comunicantes sem suspeita de hanseníase para seguimento anual e para a



Diretoria SBD
Gestão 2021-2022



INFORME SBD

indicação de baciloscopia de raspado intradérmico em indivíduos com alterações dermatoneurológicas inconclusivas, que seriam encaminhados às unidades de referência para avaliação complementar.

No entanto, destacam-se duas situações muito preocupantes: a dificuldade para a realização de baciloscopia por laboratórios públicos qualificados e disponíveis para a rede de atenção primária na grande maioria dos municípios brasileiros, 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.

Assim, alertamos para o 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, o que não faz sentido diante dos conhecimentos atuais sobre o tema. Esse risco torna-se ainda maior considerando-se que a positividade ao teste rápido é critério diagnóstico para outras doenças tratadas pela atenção primária como sífilis, HIV e hepatites virais.

Desta forma, cabe ao Ministério da Saúde desenvolver uma séria campanha educativa para os profissionais de saúde brasileiros, pautada em evidências científicas, paralela à implantação e nos primeiros anos de uso dessa ferramenta auxiliar para o controle da hanseníase no Brasil. Caso contrário, haverá aumento exponencial e injustificável no número de casos novos da doença às custas de indivíduos saudáveis com sorologia positiva, diagnosticados erroneamente, em detrimento à nossa expertise no conhecimento desse agravo.

Finalmente, respondendo à pergunta posta na consulta pública, se o teste rápido para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* seria acurado para diagnóstico complementar de pacientes com suspeita de hanseníase, ressaltamos que a acurácia do instrumento é muito baixa, tendo em vista a negatividade média em mais de 50% dos casos de hanseníase paucibacilar (falso-negativos) e a positividade média em mais de 15% de indivíduos saudáveis procedentes de áreas endêmicas (falso-positivos).

Consulta pública nº 98 Publicada no DOU 19/11/2021

Início: 22/11/2021 Término: 01/12/2021

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

Técnicas moleculares de identificação de patógenos como a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) incrementaram o diagnóstico de muitas doenças infecciosas. Na hanseníase, atualmente, a ferramenta é utilizada apenas em pesquisas. O aprimoramento da técnica de PCR em tempo real (qPCR) melhorou a identificação do bacilo com aumento da sensibilidade e da especificidade. Sua grande utilidade se mostra no diagnóstico das formas paucibacilares, nas quais apresentam sensibilidades em torno de 57% (Barbieri *et al.*, 2019).

Destaca-se, porém, que a identificação do DNA do *M. leprae* por PCR em indivíduos sadios não pode ser conclusiva de doença, tendo em vista a alta infectividade do bacilo em populações de áreas endêmicas, já apontada previamente na nossa discussão sobre a detecção de anticorpos específicos.

No Brasil, o maior estudo realizado com PCR em comunicantes de hanseníase, incluiu o seguimento de 955 indivíduos durante três a sete anos, revelando risco relativo não significativo no adoecimento daqueles comunicantes sadios no primeiro exame, porém com PCR positiva (RR=2.52; CI=0.28–22.35). Se por um lado, um indivíduo apresentava PCR+ entre cinco que desenvolveram a doença durante o seguimento, por outro, 85 comunicantes com PCR+ permaneceram sadios entre 950 que concluíram o estudo (Manta *et al.*, 2019).

Desse modo, a associação do teste rápido sorológico e da qPCR para incremento do **diagnóstico de casos com lesões suspeitas de hanseníase** também é oportuna e bem-vinda, ressaltando-se a necessidade desse exame ser realizado e interpretado apenas por profissionais com experiência no diagnóstico clínico da hanseníase. No mesmo estudo citado anteriormente, entre oito casos com o diagnóstico conclusivo de hanseníase, quatro apresentaram PCR positiva e quatro tinham PCR negativa; por outro lado, um caso tinha PCR+ entre 17 com lesões inicialmente suspeitas de hanseníase que tiveram esse diagnóstico descartado. Esse estudo concluiu que a positividade ao exame revelou chances de diagnóstico conclusivo 16 vezes maior, no entanto, a análise estatística mostrou intervalo de confiança extremamente longo para dar suporte a essa afirmativa (OR=16; IC=1,38–185,4).



Diretoria SBD
Gestão 2021-2022



INFORME SBD

O fluxograma apresentado na página 14 do relatório de recomendação/parecer técnico da CONITEC, sugere a inclusão do teste rápido em linha com a baciloscopia e a PCR. Nesse fluxograma, a PCR é considerada como critério que define o diagnóstico e o tratamento de pessoas com lesões suspeitas de hanseníase, porém com o diagnóstico não confirmado pela avaliação clínica e nem pelo exame baciloscópico. Nesse caso, a Sociedade Brasileira de Dermatologia recomenda que a implantação dessa ferramenta seja feita de fato, somente nos centros de referência, e que seja acompanhada pelo registro adequado desses casos e por análise crítica dos seus resultados através de estudos multicêntricos.

Tendo em vista que esse exame está aprovado pela ANVISA apenas para fragmentos de biópsia de lesão cutânea, que será realizado, portanto, somente em centros com capacidade técnica para coleta dessas amostras, indicamos que, sempre que possível, uma segunda amostra de tecido seja coletada para exame histopatológico, e que esses resultados sejam periodicamente analisados criticamente através de estudos multicêntricos conduzidos pelo Ministério da Saúde. Esses estudos podem ser feitos em centros de referência selecionados, possibilitando o aumento exponencial da experiência brasileira no uso dessa ferramenta.

Assim como para o teste sorológico, cabe à SBD fazer alerta sobre os riscos da **utilização intempestiva e indevida dessas ferramentas para o diagnóstico de hanseníase em contatos saudáveis**. Uma vez que a infectividade do *M. leprae* é alta, supõe-se a existência de infecção subclínica transitória em contatos e nesta fase poderia haver positividade ao PCR. Destacam-se as conclusões de estudos bem conduzidos, de que uma PCR+ para *M. leprae* não pode ser parâmetro suficiente para estabelecer relação causal com a infecção (Martinez *et al.*, 2014).

Considerando-se: a necessidade de novas ferramentas diagnósticas para o incremento de diagnóstico precoce, o bom perfil de sensibilidade e especificidade dos testes sugeridos, o fluxograma que posiciona os testes apenas para incremento de diagnóstico de casos suspeitos; a SBD se posiciona favoravelmente à incorporação do teste pelo SUS, desde que acompanhadas por capacitações adequadas dos profissionais de saúde e por monitoramento constante da sua utilização e interpretação na definição de casos nos Estados e municípios.

Consulta pública nº 95 publicada no DOU 19/11/2021

Início: 22/11/2021 Término: 01/12/2021

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

A introdução da poliquimioterapia (PQT) na terapêutica da hanseníase impactou enormemente a evolução da endemia pelo menor tempo de tratamento e pela eficácia, com diminuição significativa da carga bacilar.

Embora não se tenha evidenciado aumento significativo na proporção de resistência medicamentosa para as drogas da PQT nas últimas décadas, a vigilância nos casos de resistência bacilar é preocupação devido o arsenal terapêutico restrito, sendo estimulada pela Organização Mundial da Saúde (Cambau *et al.*, 2018).

O teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose demonstrou alta capacidade de identificar o *M. leprae* resistente à rifampicina e dapsona, dois dos três fármacos do esquema padrão de PQT. Além de o teste apresentar alta capacidade para identificar *M. leprae* sensíveis a esses fármacos e ao ofloxacino, que compõem esquemas substitutivos de tratamento.

Destaca-se a recente incorporação do antibiótico claritromicina para o tratamento da hanseníase no Brasil, em casos resistentes à rifampicina ou à rifampicina e ofloxacina, sendo essencial a comprovação molecular dessas cepas bacilares, evitando-se a utilização indevida dessa nova arma terapêutica (Brasil, 2020).

Ressalta-se que são poucos os estudos disponíveis para análise dessa tecnologia, como apontado pelo texto submetido à consulta pública, e que os testes apresentaram sensibilidade muito variável na detecção da resistência bacilar ao ofloxacino. Além disso, a tecnologia disponível e os alvos de DNA utilizados nesses testes não investigam a viabilidade bacilar, podendo ocorrer erros na interpretação desses resultados levando ao prolongamento da antibioticoterapia ou substituição de fármacos em pacientes com boa resposta terapêutica aos esquemas vigentes e padronizados. No entanto, a possibilidade de expansão dessa ferramenta na utilização pelos Laboratórios Centrais dos Estados (LACENs), com descentralização da atual pesquisa de investigação de resistência medicamentosa na hanseníase, trará grande benefício na ampliação da farmacovigilância para esse agravo no Brasil.



Diretoria SBD
Gestão 2021-2022



INFORME SBD

A incorporação no SUS deste teste e a identificação precoce de cepas resistentes aos fármacos que compõem a PQT poderão assegurar melhor escolha de esquemas de tratamento, reduzir as manifestações clínicas em pacientes com *M. leprae* resistentes e contribuir na redução da transmissão da infecção por bacilos resistentes, consequentemente, do número de casos de hanseníase no país.

A Sociedade Brasileira de Dermatologia reconhece a importância deste teste e se posiciona favoravelmente a sua adoção pelo SUS.

REFERÊNCIAS

Amorim, FM, Nobre ML, Ferreira LC, Nascimento LS, Miranda AM, Monteiro GR, Dupnik KM, Duthie MS, Reed, SG, Jeronimo SMB. Identifying leprosy and those at risk of developing leprosy by detection of antibodies against LID-1 and LID-NDO. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(9):e0004934.

Bagshawe AF, Garsia RJ, Baumgart K, Astbury L. IgM serum antibodies to phenolic glycolipid-I and clinical leprosy: two years' observation in a community with hyperendemic leprosy. Int J Lepr. 1990;58(1):26-30.

Barbieri RR, Manta FSN, Moreira SJM, Sales AM, Nery JAC, Nascimento LPR, et al. Quantitative polymerase chain reaction in paucibacillary leprosy diagnosis: A follow-up study. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(3):e0007147.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS. Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC. Claritromicina para o Tratamento de Pacientes com Hanseníase Resistente a Medicamentos. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Sociedade /20210115_ReSoc227_claritromicina_hanseníase_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Sociedade%20de%20Dermatologia/20210115_ReSoc227_claritromicina_hanseníase_final.pdf) [acesso em 29/11/2021]

Bührer-Sékula S. Sorologia PGL-I na hanseníase. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41 (Suppl 2):3-5.

Bührer-Sékula S, Beers S, Oskam L, Lecco R, Madeira ES, Dutra MAL et al. A relação entre soroprevalência de anticorpos contra o glicolípido fenólico-I entre crianças em idade escolar e endemicidade da hanseníase no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(Suppl 2):81-8.

Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suffys P, Rosa, et al. WHO surveillance network of antimicrobial resistance in leprosy. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. Clin Microbiol Infect. 2018;24(12):1305-10.

Cavalcanti AA, Lucena-Silva N, Montarroyos UR, Albuquerque PM. Concordance between expected and observed bacilloscopy results of clinical forms of leprosy: a 6-year retrospective study in Recife, State of Pernambuco, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2012;45(5):616-9.

Fine PEM, Ponnighaus JM, Burgess P, Clarkson JA, Draper CC. Seroepidemiological studies of leprosy in Northern Malawi based on an enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glycoconjugate antigen. Int J Lepr. 1988;56(2):243-54.

Manta FSN, Barbieri RR, Moreira SJM, Santos PTS, Nery JAC, Duppre NC, et al. Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: A follow-up study, 2011-2018. Sci Rep. 2019;9(1):166-75.

Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(4):e2655.

Moura RS, Calado KL, Oliveira MLW, Bührer-Sékula S. Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: revisão sistemática. Rev Soc Bras Med Trop. 2008; 41(Suppl 2): 11-8.

Penna ML, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic Review and Meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(5):e0004703.

Porichha D, Misra AK, Dhariwal AC, Samal RC, Reddy BN. Ambiguities in leprosy histopathology. Int J Lepr. 1993; 61(3): 428-32.



Diretoria SBD
Gestão 2021-2022