

REVISÃO SISTEMÁTICA

Acurácia dos testes laboratoriais
complementares para o diagnóstico
precoce de hanseníase



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia

REVISÃO SISTEMÁTICA

Acurácia dos testes laboratoriais
complementares para o diagnóstico
precoce de hanseníase



Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://bvsmis.saude.gov.br>.

Tiragem: 1ª edição – 2022 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Ciência e Tecnologia

Coordenação Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde

Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Ed. Sede, sobreloja

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-6248

Site: www.saude.gov.br

E-mail: coevi@saude.gov.br

Elaboração de texto:

Aline Pereira da Rocha

Álvaro Nagib Atallah

Ana Carolina Pereira Nunes Pinto

Edina Mariko Koga da Silva

Maria Eduarda dos Santos Puga

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria-Executiva

Subsecretaria de Assuntos Administrativos

Coordenação-Geral de Documentação e Informação

Coordenação de Gestão Editorial

SIA, Trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040 – Brasília/DF

Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794

Site: <http://editora.saude.gov.br>

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe editorial:

Normalização: Valéria Gameleira da Mota

Revisão: Khamila Silva e Tamires Felipe Alcântara

Capa, projeto gráfico e diagramação: Marcos Melquíades

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia.

Revisão Sistemática : Acurácia dos testes laboratoriais complementares para o diagnóstico precoce de hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

69 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/revisao_sistemica_acuracia_diagnostico_hanseniasse.pdf

ISBN 978-65-5993-135-4

1. Hanseníase. 2. Diagnóstico Precoce. 3. Testes Laboratoriais. I. Título.

CDU 616-002.73

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2021/0291

Título para indexação:

Scope Review: Therapeutic alternatives for the treatment of leprosy in drug-resistant patients

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do resultado da busca e da seleção de estudos da revisão sistemática.....	26
Figura 2 – ELISA com PGL-1: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2.....	29
Figura 3 – ELISA com PGL-1: hanseníase multibacilar.....	29
Figura 4 – ELISA com PGL-1: hanseníase paucibacilar.....	30
Figura 5 – ELISA com NDO-BSA: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2.....	32
Figura 6 – ELISA com NDO-BSA: hanseníase multibacilar.....	32
Figura 7 – ELISA com NDO-BSA: hanseníase paucibacilar.....	33
Figura 8 – ELISA com LID-1: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2.....	35
Figura 9 – ELISA com LID-1: hanseníase multibacilar.....	35
Figura 10 – ELISA com LID-1: hanseníase paucibacilar.....	36
Figura 11 – ELISA com NDO-LID: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2.....	37
Figura 12 – ELISA com NDO-LID: hanseníase multibacilar.....	38
Figura 13 – ELISA com NDO-LID: hanseníase paucibacilar.....	38
Figura 14 – Leitura de resultado de exame NDO-LID RDT.....	39
Figura 15 – Exame de fluxo lateral (ML <i>flow</i>) com NDO-LID: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2.....	41
Figura 16 – Exame de fluxo lateral (ML <i>flow</i>) com NDO-LID: hanseníase multibacilar.....	41
Figura 17 – Exame de fluxo lateral (ML <i>flow</i>) com NDO-LID: hanseníase paucibacilar.....	42
Figura 18 – PCR para RLEP: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2.....	45
Figura 19 – PCR para RLEP: hanseníase multibacilar.....	45
Figura 20 – PCR para RLEP: hanseníase paucibacilar.....	46
Figura 21 – RT qPCR para RLEP: hanseníase multibacilar.....	46
Figura 22 – RT qPCR para RLEP: hanseníase paucibacilar.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exame ELISA com PGL-1: estudos incluídos.....	28
Tabela 2 – Exame ELISA com NDO-BSA: estudos incluídos.....	31
Tabela 3 – Exame ELISA com LID-1: estudos incluídos.....	34
Tabela 4 – Exame ELISA com NDO-LID: estudos incluídos.....	37
Tabela 5 – Exame de fluxo lateral (ML <i>flow</i>) com NDO-LID: estudos incluídos.....	40
Tabela 6 – PCR para RLEP: estudos incluídos.....	44
Tabela 7 – Síntese e qualidade da evidência dos resultados das metanálise – hanseníase multibacilar.....	47
Tabela 8 – Síntese e qualidade da evidência dos resultados das metanálise – hanseníase paucibacilar.....	48
Tabela 9 – Taxas de prevalência de hanseníase por 10 mil habitantes em 2018.....	49
Tabela 10 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o Brasil dos exames para hanseníase multibacilar (taxa de prevalência de 1,48 por 10 mil).....	49
Tabela 11 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o Brasil dos exames para hanseníase paucibacilar (taxa de prevalência de 1,48 por 10 mil).....	50
Tabela 12 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para a Região Centro-Oeste dos exames para hanseníase multibacilar (taxa de prevalência de 4,54 por 10 mil).....	50
Tabela 13 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para a Região Centro-Oeste dos exames para hanseníase paucibacilar (taxa de prevalência de 4,54 por 10 mil).....	51
Tabela 14 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o estado do Mato Grosso dos exames para hanseníase multibacilar (taxa de prevalência de 15,52 por 10 mil).....	51
Tabela 15 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o estado do Mato Grosso dos exames para hanseníase paucibacilar (taxa de prevalência de 15,52 por 10 mil).....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
MB	multibacilares
PQT-OMS	poliquimioterapia recomendada pela Organização Mundial da Saúde
HLA	antígeno leucocitário humano
I	indeterminada
FT	forma tuberculoide
DT	dimorfa-tuberculoide
DD	dimorfa-dimorfa
DV	dimorfa-virchowiana
FV	forma virchowiana
IB	índice bacteriológico
PGL-1	proteína fenolglicolipídico-1
ELISA	ensaio de imunoabsorção enzimática
PCR	reação em cadeia da polimerase
VN	verdadeiro-negativo
VP	verdadeiro-positivo
FN	falso-positivo
FN	falso-negativo
VPP	valor preditivo positivo
VPN	valor preditivo negativo

Pergunta:

Quais os testes laboratoriais complementares mais acurados para o diagnóstico precoce de hanseníase?

PICO

P – Pessoas com suspeita de hanseníase

I – Exames laboratoriais complementares

C – Clínica e/ou baciloscopia positiva para *Mycobacterium leprae*

O – Diagnóstico precoce

RESUMO

Contexto

A hanseníase é uma infecção granulomatosa e crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Os achados clínicos da hanseníase dependem da resposta imune do paciente e da duração da doença. Afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, e o diagnóstico tardio leva a várias complicações e deficiências que podem causar estigma social e impactar negativamente a qualidade de vida do paciente. Na clínica, o diagnóstico é baseado na observação de sintomas e sinais clínicos e apoiado por análises como a baciloscopia por esfregaço de pele ou biópsia, o que requer profissionais treinados. O desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico mais eficiente é, portanto, crucial para o controle da doença.

Objetivos

Realizar revisão sistemática, avaliando a acurácia de exames laboratoriais complementares para o diagnóstico precoce da hanseníase.

Métodos

Foram incluídos estudos de acurácia transversais ou caso-controle, considerando como padrão-ouro o diagnóstico clínico e/ou a baciloscopia positiva, com dados suficientes para extração de verdadeiro-negativos e positivos e falso-positivos e negativos, e que forneçam dados separados da forma multibacilar ou paucibacilar. A busca foi sensibilizada e realizada nas principais bases de dados, sem restrição para idioma ou data. Data da busca: maio de 2020. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio do instrumento QUADAS-2; e, para a síntese dos dados, foram utilizados os programas Meta-DiSc 1.4 e Revman 5.3.

Resultado principal

Foram incluídos 26 estudos com grande heterogeneidade e baixa qualidade metodológica. O teste mais estudado foi o estudo sorológico pelo método ELISA com diferentes antígenos, o nativo PGL-1 e seus semissintéticos. De maneira geral, o teste ELISA apresentou sensibilidade relativamente boa e especificidade para as formas multibacilares (78% a 87% e 86% a 97%, respectivamente). No entanto, para as formas paucibacilares, a sensibilidade foi muito baixa (23% a 42%). Para testes rápidos, apenas o exame de fluxo lateral com o antígeno NDO-LID apresentou número de estudos suficiente, com

sensibilidade de 83%, para a forma multibacilar, e de 32%, para as formas paucibacilares, com especificidade para ambas as formas de 73%. O teste PCR com amostra de pele apresentou sensibilidade de 78%, para as formas multibacilares, e promissores 64% para as formas paucibacilares, com especificidade de 99% para ambas as formas.

Conclusão

(1) Os estudos de acurácia dos exames laboratoriais para a hanseníase são, na grande maioria, de baixa qualidade metodológica e apresentam grande heterogeneidade. (2) Para as formas multibacilares, as evidências de baixa qualidade indicam que o teste sorológico ELISA para o antígeno PGL-1 e seus semissintéticos apresentam acurácia adequada e semelhante ao exame molecular PCR com amostra de pele. (3) Existe evidência de baixa qualidade de que o exame de melhor acurácia para o diagnóstico da forma paucibacilar da hanseníase é o exame PCR com amostra de pele. (4) As evidências de baixa qualidade indicam que o único teste rápido com algum potencial para ser utilizado em rastreamento populacional em áreas hiperendêmicas, principalmente para as formas multibacilares, é o de fluxo lateral com antígeno NDO-LID. (5) O exame de PCR-RLEP de amostra de pele poderia auxiliar o diagnóstico de casos selecionados, em que a clínica e a baciloscopia são inconclusivas, apresentando a melhor sensibilidade para as formas paucibacilares.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Quadro clínico	13
1.2	Diagnóstico	15
1.3	Exames imunológicos e moleculares	17
2	OBJETIVOS	19
3	MÉTODOS	20
3.1	Desenho do estudo	20
3.2	Local	20
3.3	CrITÉrios da seleÇão dos estudos para a revisão	20
3.4	Tipos de participantes	20
3.5	Tipos de desfechos	21
3.6	EstratÉgia de busca para identificaÇão dos estudos	21
3.6.1	EstratÉgia de busca – Portal Regional BVS	21
3.6.2	EstratÉgia de busca – PubMed	22
3.6.3	EstratÉgia de busca – CENTRAL/Cochrane Library	22
3.6.4	EstratÉgia de busca – Embase	23
3.7	SeleÇão dos estudos	23
3.8	ExtraÇão de dados e avaliaÇão da qualidade metodolÓgica	23
3.9	Análise e apresentaÇão dos resultados	24
3.10	Análise de heterogeneidade	24
3.11	Potenciais conflitos de interesses	24
3.12	Fonte de financiamento	24
4	RESULTADOS	25
4.1	Resultado da estratÉgia de busca	25
4.2	Acurácia dos exames	27

4.2.1	Exames baseados em <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	27
4.2.2	Exame de fluxo lateral para <i>M. leprae</i> (ML flow)	38
4.2.3	Reação em cadeia de polimerase (PCR)	42
4.3	Síntese dos resultados	47
4.3.1	Hanseníase multibacilar	47
4.3.2	Hanseníase paucibacilar	48
4.4	Valores preditivos e acurácia	48
5	DISCUSSÃO	53
6	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE	63

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma infecção granulomatosa e crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Os achados clínicos da hanseníase dependem da resposta imune do paciente e da duração da doença. Afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, e o diagnóstico tardio leva a várias complicações e deficiências que podem causar estigma social e impactar negativamente a qualidade de vida do paciente. Assim, são cruciais o diagnóstico precoce e o tratamento nas fases iniciais da doença.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), havia 5,35 milhões de pacientes com hanseníase em 1985, e esse número caiu para 210.758 em 2015. A causa mais provável desse declínio na prevalência é a crescente conscientização da população, os treinamentos para o diagnóstico e o tratamento após a determinação mundial da hanseníase como um problema de saúde pública.¹

Em abril de 2016, a OMS publicou um documento intitulado *Estratégia Global para a Hanseníase 2016-2020: acelerando em direção a um mundo livre de hanseníase*, que propõe aproveitar o momento criado no controle da hanseníase no âmbito global e local. Três objetivos principais foram definidos para a estratégia global: (1) zero grau 2* de deficiência entre as crianças diagnosticadas com hanseníase; (2) redução de novos casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade para <1 caso/milhão de população; e (3) zero países com legislação que permita a discriminação com base na hanseníase. Outros objetivos incluem promover a detecção precoce de casos por meio de campanhas de busca ativa em áreas de alta endemicidade, fortalecer a vigilância da resistência antimicrobiana, incluindo redes de laboratórios, e medidas para impedir a discriminação.¹

*O grau de incapacidade é determinado a partir da avaliação neurológica dos olhos, mãos/pés, e o seu resultado expresso em valores é: 0 – não há presença de comprometimento neural; I – diminuição ou perda da sensibilidade; II – presença de incapacidades e deformidades.

Em 2018, a prevalência global de hanseníase reportada pela OMS foi de 184.238 casos em tratamento, correspondendo a uma taxa de prevalência de 0,24 por 10 mil habitantes. A prevalência global no final de 2018 diminuiu em 8.474 casos em relação ao final de 2017, quando houve 192.713 casos em tratamento. Apesar de a prevalência registrada ter diminuído em 4%, aumentos foram observados nas Américas, no Mediterrâneo Oriental e no Pacífico Ocidental.¹ Em 2018, foram registrados no mundo 199.440 novos casos,

sendo, destes, 28.660 novos casos no Brasil, com aumento da incidência comparado ao mais baixo nível reportado nos últimos anos, que foi de 26.395 casos em 2015. O Brasil fica atrás apenas da Índia, que apresentou 120.334 novos casos em 2018.¹

A hanseníase está associada à pobreza e ao status socioeconômico mais baixo, mas sem nenhum fator de risco específico adicional. Não há relação entre a frequência da hanseníase e a de outras doenças infecciosas (incluindo o HIV), diferentemente do que atualmente está sendo observado com a tuberculose. Pacientes com predisposição genética parecem mais propensos a contrair hanseníase; e, dos muitos genes identificados que poderiam estar associados a um risco maior de contrair a hanseníase, poucos foram validados em grandes estudos e em várias populações.²

A *M. leprae* foi identificada em 1873 por Gerhard Henrik Armauer Hansen, nove anos antes da identificação de *M. tuberculosis* por Robert Koch. A *M. leprae* pertence ao gênero *Mycobacterium* e à família *Mycobacteriaceae*. O bacilo em forma de bastão parece sem movimento na análise microscópica e tem de 1 μ a 8 μ de comprimento por 0,3 μ de largura. *M. leprae* é uma bactéria microaerofílica e cresce idealmente a uma temperatura variando de 30°C a 35°C. Os bacilos agrupam-se em tecidos altamente infectados para formar aglomerados que podem conter centenas de bacilos.²

A incapacidade de se cultivar *M. leprae* in vitro é uma das principais características dessa bactéria e pode ser explicada pelo seu longo tempo de duplicação (14 dias), dificultando a pesquisa em laboratório. Em 1960, Charles C. Shepard provou que a cultura de *M. leprae* poderia ser feita inoculando a bactéria no pé das fêmeas de camundongos suíços – desenvolvendo, assim, o *mouse foot-pad test*. A cultura de *M. leprae* permitiu estudar e desenvolver terapias com antibióticos e, posteriormente, estudar e identificar a resistência a eles.²

Em 1971, Kirchheimer and Storrs provaram que a cultura de *M. leprae* poderia ser feita inoculando a bactéria no tatu-de-nove-bandas, um modelo de animal perfeito devido à sua temperatura corporal (entre 30°C a 35°C) e à sua susceptibilidade a *M. leprae*. Esse achado permitiu aos cientistas obter grande número de bacilos, o que foi fundamental para os vários estudos genéticos antigênicos realizados nas décadas de 1980 e 1990, levando ao primeiro sequenciamento do genoma de *M. leprae* em 2001.²

A hanseníase é provavelmente transmitida por meio de secreções nasais ou orais. Os resultados de estudos experimentais conduzidos em camundongos apontaram o trato respiratório como um portal potencial de entrada para os bacilos, em vez do trato digestivo ou da pele. Nenhum modelo fisiopatológico foi, no entanto, estabelecido até

o momento. Estudar o período de incubação da hanseníase não é fácil, por causa da natureza insidiosa da doença, especialmente na fase inicial, de sua lenta evolução e da ausência de testes sensíveis e diagnósticos específicos para a fase subclínica da infecção. Os detalhes da transição da infecção latente para a infecção sintomática ainda são desconhecidos, tornando um claro entendimento da fisiopatologia da hanseníase até o momento impossível.²

A imunologia é um aspecto essencial da hanseníase, pois a resposta imune do hospedeiro determina a expressão clínica da doença. A imunodepressão leva às apresentações mais graves da doença. A hanseníase tuberculoide é o resultado de alta imunidade mediada por células, com uma forte resposta imune do tipo Th1,* limitando a progressão da doença a lesões na pele e danos bem definidos (sem resposta humoral nesse caso). No entanto, a forma virchowiana multibacilar é caracterizada por baixa imunidade mediada por células, com uma resposta Th2 humoral predominante (alta produção de anticorpos IgG ou IgM), levando a uma resposta inadequada a uma bactéria intracelular e à multiplicação descontrolada dos bacilos. A hanseníase afeta todas as idades, mas a maioria dos pacientes não contrai a doença mesmo após um contato prolongado com *M. leprae*.²

* Após se diferenciarem no timo a partir de precursores vindos da medula óssea, as células T migram para a periferia e ficam circulando entre os órgãos linfoides secundários. Quando reconhecem os antígenos derivados dos patógenos, por meio da interação com as células apresentadoras de antígeno, sofrem mais um evento de diferenciação, agora gerando células efetoras ou de memória. Os linfócitos T CD4+, cuja função é auxiliar outros tipos celulares (*T helper*, ou Th), podem se diferenciar em Th1, Th2, Th17, ou ainda em outros subtipos, cada um deles secretor de um conjunto particular de citocinas. As células Th1, grandes produtoras de interferon-gama (IFN- γ), são necessárias para uma resposta efetora eficiente contra patógenos intracelulares.³

1.1 Quadro clínico

A hanseníase exibe um amplo espectro de achados clínicos e histopatológicos baseados nas respostas imunes do hospedeiro. Em 1966, Ridley e Jopling classificaram a hanseníase de acordo com características clínicas e histopatológicas. De acordo com esse sistema de classificação, existe uma forma tuberculoide (FT) que consiste em uma forte resposta imune e um pequeno número de bacilos em uma extremidade, e uma

resposta imunológica fraca e uma sobrecarga de bacilos da forma virchowiana (FW) na outra extremidade, e três tipos de hanseníase intermediários – dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchowiana (DV) entre essas duas extremidades. Conceitualmente, a forma tuberculoide (FT) e a forma virchowiana (FV) são clinicamente estáveis, enquanto as formas intermediárias podem mudar para outra conforme a imunidade.³

Assim, as formas clínicas da hanseníase são determinadas de acordo com critérios clínicos, bacteriológicos, imunológicos e histopatológicos.³

Forma tuberculoide – uma forma de forte resposta imune que pode ser seguida por cura espontânea. As lesões cutâneas primárias são sem pelos, levemente elevadas e endurecidas, placas eritematosas, escamosas, anulares, que podem ser acompanhados por envolvimento neurais, como anestesia aguda e hiperestesia. A lesão é muitas vezes única e não excede 10 cm de tamanho. Pode ser vista como lesões hipopigmentadas, nas quais é observada perda parcial de pigmento, principalmente em casos de pele escura. As lesões devem ser examinadas minuciosamente em termos de alopecia. Mesmo que não detectados o aumento e a sensibilidade dos nervos periféricos próximos à lesão cutânea, a lesão em si é tipicamente hiperestesia e anidrótica.

- Dimorfa-tuberculoide – embora a resposta imune seja suficiente para limitar a doença, é insuficiente para cura espontânea. As lesões cutâneas primárias são placas e pápulas anulares nitidamente definidas, múltiplas e assimétricas. As lesões são menos endurecidas e elevadas, menos eritematosas, e levemente escamosas se comparadas à FT. As lesões podem ser vistas em tamanho suficiente para cobrir todo o membro. Observa-se perda de sensibilidade em todas as lesões, e o envolvimento nervoso (alargamento do nervo) é geralmente assimétrico.
- Dimorfa-dimorfa – é o ponto médio entre as duas extremidades clínicas. A gravidade de achados cutâneos e de alterações neurológicas depende de qual extremidade do paciente está mais próxima. As lesões cutâneas primárias são geralmente assimétricas, alopécicas, anulares, nitidamente definidas e amplas; placas com a aparência de “queijo suíço”, em que ilhotas de pele clinicamente normais são encontradas.
- Dimorfa-virchowiana – embora o sistema imunológico seja insuficiente para parar a proliferação bacteriana, é suficiente para suprimir a inflamação que causa danos aos tecidos. Os achados clínicos são consideravelmente diversos, podendo apresentar lesões características da forma tuberculoide e, ao mesmo tempo, da

forma virchowiana. Os envolvimento neurológicos são comuns com importantes danos sensoriais motores.

- Forma virchowiana – a doença extensa é vista devido à resposta imune celular inadequada. Lesões clássicas caracterizam-se por múltiplas pápulas, placas difusas, frequentemente simétricas, bem definidas com nódulos. As áreas de envolvimento são geralmente a face, o quadril e a extremidade inferior. A infiltração da pele da testa leva à geração da face leonina, que é uma característica na aparência facial. A perda de cabelo é generalizada, especialmente nas sobrancelhas e nos cílios.

As alterações nos nervos periféricos podem ser:³

- Alargamento dos nervos periféricos: os nervos periféricos são mais frequentemente afetados pelo posicionamento superficial. Sintomas como anestesia ou hipoestesia são observados, assim como sensibilidade do nervo. O espessamento do nervo ulnar no cotovelo, do nervo cutâneo radial superficial e mediano no punho, do nervo auricular comum no pescoço e do nervo fibular na fossa poplíteica pode ser detectado por palpação.
- Presença de alterações sensoriais como anestesia e hipoestesia em lesões de pele.
- Perdas nas funções motoras podem ocorrer, dependendo da localização dos nervos envolvidos. Ao exame neurológico geral, podem ser detectadas alterações como queda do pé, contratura e flexão dos dedos, atrofia muscular, paralisia facial e lagofthalmia.
- Dependendo da influência das fibras finas e não mielinizadas do tipo C, responsáveis pela transmissão de sentidos como toque leve, dor, calor e frio, a perda sensorial na extremidade da mão pode ser observada primeiro na discriminação de quente e frio.

A OMS introduziu uma classificação simplificada para ser utilizada em atenção primária, que usa o número de lesões cutâneas para classificar a doença em paucibacilares (até cinco lesões) ou multibacilares (mais de cinco lesões cutâneas). Essa classificação é amplamente utilizada para orientar as decisões de tratamento.⁴

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico é realizado substancialmente por exame clínico, devendo ser apoiado por exames complementares para classificação e tratamento. Os testes

microbiológicos e patológicos devem ser realizados após a história e a avaliação das condições clínicas. A OMS⁴ recomenda que indivíduos com um dos dois achados cardinais em regiões endêmicas sejam considerados portadores de hanseníase.

- Lesões compatíveis com hanseníase com perda sensorial (com ou sem espessamento nervoso).
- Esfregaço de pele positivo.

A lesão cutânea com hipoestesia é o fator diagnóstico mais importante, porque não é esperado em outra doença de pele que não seja a hanseníase. Após avaliação das lesões cutâneas, os nervos periféricos devem ser palpados para busca de espessamento, e exame neurológico de lesões e de extremidades distais deve ser realizado.⁵

O esfregaço de pele é um método rápido de diagnóstico, mas requer experiência do profissional. A pele comprimida entre o polegar e o dedo indicador é cortada com lanceta em uma largura de 5 mm e uma profundidade de 3 mm. O fluido dérmico coletado é espalhado sobre uma lâmina. O líquido do tecido não deve ser sangrento. As regiões preferidas são as faces extensoras do cotovelo e do joelho e do lóbulo da orelha. O procedimento pode exigir de três a seis repetições. O resultado é geralmente negativo em formas menos bacilares. A coleta nasal não é recomendada, principalmente por causa da fragilidade nos casos de FV. Uma biópsia por punção de 4 mm é o método ideal de amostragem. A biópsia deve ser realizada nos locais mais eritematosos e em área em expansão da lesão. A biópsia do nervo pode ser necessária para apoiar o diagnóstico, especialmente nos casos de envolvimento nervoso puro.⁵

A identificação de bacilos ácidos resistentes, com a coloração de Ziehl-Neelsen em material de esfregaço de pele ou biópsia, é a técnica de diagnóstico-padrão. O índice bacteriológico (IB) é determinado pela classificação entre 1 (1 bactéria em cada 100 áreas) e 6 (mais de 1.000 bacilos em cada área). Pacientes com escores de IB inferiores a 2 são considerados paucibacilares (PB), enquanto os escores de IB acima de 2 são considerados multibacilares (MB). No entanto, a baciloscopia apresenta baixa sensibilidade, com aproximadamente 50% das amostras de pacientes doentes resultando negativas. Além disso, o exame requer infraestruturas laboratoriais e profissionais treinados, recursos nem sempre disponíveis em todas as áreas endêmicas.

O teste de Mitsuda é um teste prognóstico que avalia a capacidade de um indivíduo de desenvolver imunidade celular a *M. leprae*, mas tem uso prático limitado porque não indica exposição. Envolve a injeção intradérmica de 40 milhões de bacilos/mL de

M. leprae mortos pelo calor, derivados de tatus infectados. O local da injeção é avaliado em um a dois dias e em três semanas. A reação que ocorre nos primeiros dois dias representa uma reação de hipersensibilidade tardia. Após três semanas, a reação Mitsuda é medida. Uma reação positiva de Mitsuda é descrita como uma lesão endurecida de mais de 4 mm que mostra histologicamente a formação de granuloma. Uma reação positiva corresponde à aquisição de imunidade mediada por células contra o *M. leprae* e ocorre em pacientes com hanseníase tuberculoide e na maioria dos contatos com hanseníase. Pacientes com hanseníase dimorfa mostram lesão cutânea endurecida inferior a 3 mm, e pacientes com hanseníase virchowiana apresentam reação negativa.

1.3 Exames imunológicos e moleculares

A infecção por *M. leprae* leva à resposta imunológica humoral e à produção de anticorpos não protetores. A clínica, a epidemiologia e a bacterioscopia são o padrão-ouro para a confirmação da doença, porém um teste laboratorial que possa ser facilmente realizado, que apresente baixo custo e detecte anticorpos específicos seria muito útil no trabalho de campo, porque a maioria dos pacientes com hanseníase não apresenta clínica evidente e a confirmação bacterioscópica nem sempre é possível. Para encontrar esse teste, os pesquisadores têm procurado o teste sorológico ou molecular ideal.⁶

Na busca de exames complementares, o uso de antígenos específicos de *M. leprae* para testes sorológicos tem sido objeto de pesquisa. O uso de proteína como o fenol-glicolípido-1 (PGL-1), entre outros antígenos, tem sido pesquisado com o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e de imunossensores como métodos para detectar novos casos da doença e para diagnóstico precoce. Além disso, testes moleculares auxiliam na identificação de sequências específicas do DNA de *M. leprae* em amostras clínicas, que podem ser amplificadas por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), permitindo a detecção do bacilo; e o uso da tecnologia de PCR em tempo real (qPCR) permite avaliar a carga bacteriana e também o monitoramento da resistência a drogas.⁷

As técnicas sorológicas são baseadas na detecção de anticorpos específicos contra o bacilo, uma vez que a produção de imunoglobulina ocorre em resposta ao sinal antigênico de estimulação. Esses testes são importantes porque representam uma classe de testes complementares capazes de detectar casos de hanseníase e, além da possibilidade de diagnóstico precoce, determinar a prevalência da doença em áreas endêmicas, hiperendêmicas e o monitoramento de contatos.⁷

Após o advento do sequenciamento do genoma da bactéria *M. leprae*, sequências genéticas específicas foram pesquisadas para padronizar testes de diagnóstico baseados na análise do DNA. Essas sequências amplificadas por meio da técnica de PCR permitem a detecção de bacilo a partir de pequenas quantidades de células de *M. leprae*. Os primeiros trabalhos utilizando a técnica de PCR foram realizados há pouco mais de 20 anos, mas os dados iniciais não foram promissores para a identificação do DNA de *M. leprae* em pacientes paucibacilares (PB). Assim, a metodologia da biologia molecular passou a ser mais pesquisada como método alternativo aos métodos tradicionais de diagnóstico. Esses dados estimularam a busca de novas sequências específicas para a identificação do bacilo, bem como o uso de várias amostras clínicas.⁷

Apesar dos avanços das pesquisas, ainda não há exame complementar incorporado em programas de controle da hanseníase recomendados pela OMS,⁴ tornando, assim, importante determinar a acurácia desses exames para embasar futuras decisões em termos de saúde pública.

2 OBJETIVOS

Realizar revisão sistemática avaliando a acurácia de exames laboratoriais complementares para o diagnóstico precoce da hanseníase.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática de estudos de acurácia.

O protocolo da revisão não foi elaborado ou apresentado anteriormente. A pesquisa foi demandada e discutida em reunião virtual realizada no dia 14 de fevereiro de 2020, com a participação dos membros do Centro Cochrane do Brasil e do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS).

3.2 Local

Centro Cochrane do Brasil.

3.3 Critérios da seleção dos estudos para a revisão

Foram incluídos estudos de acurácia que avaliaram exames laboratoriais complementares para diagnóstico precoce de casos de hanseníase. Não houve restrição de língua e foram aplicados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos transversais ou caso-controle de acurácia.
- Comparação a padrão-ouro: diagnóstico clínico e/ou baciloscopia positiva para *M. leprae*.
- Teste-índice: exames laboratoriais com mais de dois artigos de acurácia publicados.
- Artigos com dados suficientes para extração numérica de verdadeiro-positivos (VP), falso-negativos (FN), verdadeiro-negativos (VN) e falso-positivos (FP).
- Estudos que forneçam dados separados de forma multibacilar e paucibacilar.

3.4 Tipos de participantes

Pessoas de qualquer idade com suspeita (ou não, em caso de estudo transversal) de hanseníase comparadas a pessoas saudáveis. Serão excluídos os contatos domiciliares.

3.5 Tipos de desfechos

- Sensibilidade
- Especificidade
- Valor preditivo positivo
- Valor preditivo negativo

3.6 Estratégia de busca para identificação dos estudos

A estratégia de busca incluiu as seguintes bases de dados: Pub/Med, CENTRAL, BSV/Lilacs, Embase. Data da última busca: maio de 2020.

3.6.1 Estratégia de busca – Portal Regional BVS

#1 MH:Leprosy OR Leprosy OR Lepra OR Hanseníase OR (Doença de Hansen) OR MH:C01.150.252.410.040.552.475.371\$ OR MH:SP4.012.148.164\$

#2 MH:"Clinical Laboratory Techniques" OR (Clinical Laboratory Techniques) OR (Técnicas de Laboratório Clínico) OR (Análise Clínica) OR (Análises Clínicas) OR (Diagnóstico Laboratorial) OR (Diagnóstico de Laboratório) OR (Diagnósticos Laboratoriais) OR (Diagnósticos de Laboratório) OR (Diagnósticos de Laboratório Clínico) OR (Diagnósticos e Exames Laboratoriais) OR (Diagnósticos e Exames de Laboratório) OR (Exames e Diagnósticos Laboratoriais) OR (Exames e Diagnósticos de Laboratório) OR (Testagens de Laboratório Clínico) OR (Testes Clínicos de Laboratório) OR MH:E01.370.225\$ OR MH:E05.200\$ OR MH:SP4.122.006.057.488\$ OR MH:VS3.003.001.006.005.004\$

#3 MH:"Early Diagnosis" OR (Early Diagnosis) OR (Diagnóstico Precoz) OR (Diagnóstico Precoce) OR MH:E01.390\$

#4 #1 AND #2 AND #3

3.6.2 Estratégia de busca – PubMed

#1 “Leprosy”[Mesh] OR (Hansen’s Disease) OR (Hansen Disease)

#2 “Clinical Laboratory Techniques”[Mesh] OR (Clinical Laboratory Technique) OR (Laboratory Technique, Clinical) OR (Technique, Clinical Laboratory) OR (Laboratory Techniques, Clinical) OR (Clinical Laboratory Test*) OR (Laboratory Test, Clinical) OR (Test, Clinical Laboratory) OR (Clinical Laboratory Testings) OR (Clinical Laboratory Testing) OR (Laboratory Testing, Clinical) OR (Testing, Clinical Laboratory) OR (Clinical Laboratory Diagnoses) OR (Diagnose, Clinical Laboratory) OR (Laboratory Diagnosis) OR (Diagnosis, Laboratory) OR (Laboratory Diagnoses) OR (Laboratory Examinations and Diagnoses) OR (Diagnoses and Laboratory Examinations)

#3 “Early Diagnosis”[Mesh] OR (Diagnosis, Early) OR (Early Detection of Disease) OR (Disease Early Detection)

#4 #1 AND #2 AND #3

3.6.3 Estratégia de busca – CENTRAL/Cochrane Library

#1 Leprosy OR (Hansen’s Disease) OR (Hansen Disease)

#2 (Clinical Laboratory Techniques) OR (Clinical Laboratory Technique) OR (Laboratory Technique, Clinical) OR (Technique, Clinical Laboratory) OR (Laboratory Techniques, Clinical) OR (Clinical Laboratory Test*) OR (Laboratory Test, Clinical) OR (Test, Clinical Laboratory) OR (Clinical Laboratory Testings) OR (Clinical Laboratory Testing) OR (Laboratory Testing, Clinical) OR (Testing, Clinical Laboratory) OR (Clinical Laboratory Diagnoses) OR (Diagnose, Clinical Laboratory) OR (Laboratory Diagnosis) OR (Diagnosis, Laboratory) OR (Laboratory Diagnoses) OR (Laboratory Examinations and Diagnoses) OR (Diagnoses and Laboratory Examinations)

#3 (Early Diagnosis) OR (Diagnosis, Early) OR (Early Detection of Disease) OR (Disease Early Detection)

#4 #1 AND #2 AND #3

3.6.4 Estratégia de busca – Embase

#1 'leprosy'/exp OR (elephantiasis graecorum) OR (hansen disease) OR (hanseniasis) OR (lepra) OR (leprology) OR (leprosis) OR (morbus Hansen) OR (Mycobacterium leprae infection)

#2 'laboratory technique'/exp OR (clinical laboratory technique) OR (clinical laboratory techniques) OR (laboratory method) OR (laboratory techniques and procedures)

#3 'early diagnosis'/exp OR (diagnosis, early)

#4 #1 AND #2 AND #3

3.7 Seleção dos estudos

Dois revisores avaliaram, de modo independente, os resumos de todos os estudos obtidos inicialmente, por meio das estratégias de busca quanto aos critérios de inclusão nesta revisão. Em caso de discordância entre os revisores no que diz respeito à inclusão de algum estudo, um terceiro revisor foi consultado.

Foram selecionados os estudos que potencialmente seguiam todos os critérios de inclusão para terem seus textos analisados na íntegra. Após essa análise pormenorizada, foram selecionados aqueles estudos que seriam incluídos na revisão.

3.8 Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica

A extração de dados foi realizada por dois investigadores de maneira independente, por meio de um formulário contendo dados sobre identificação do estudo, detalhes da metodologia e desfechos avaliados. Dois revisores avaliaram, também de modo independente, o risco de viés.

Para avaliar o risco de viés, foi utilizado o instrumento QUADAS-2,⁸ uma ferramenta que avalia a qualidade metodológica de estudo de acurácia e compreende quatro domínios: 1) seleção de pacientes; 2) teste avaliado; 3) padrão referência; 4) fluxo e tempo. Os três primeiros também avaliam a aplicabilidade do estudo. A representação gráfica da avaliação da qualidade metodológica foi realizada por meio do software RevMan 5.3 da Colaboração Cochrane.⁹

3.9 Análise e apresentação dos resultados

Quando possível, os dados foram sumarizados em metanálises, utilizando-se o software Meta-DiSc 1.4.¹⁰ Foram calculadas as somatórias de sensibilidade e especificidade, seus intervalos de confiança de 95% foram obtidos com o modelo bivariado.¹¹ Os *forest plots* foram obtidos com a utilização do software Revman 5.3.⁹

Para a estimativa dos valores preditivos e da acurácia, foram utilizadas as seguintes fórmulas:

$$\text{VPP} = \frac{\text{sensibilidade} \times \text{prevalência}}{\text{sensibilidade} \times \text{prevalência} + (1 - \text{especificidade}) \times (1 - \text{prevalência})}$$

$$\text{VPN} = \frac{\text{especificidade} \times (1 - \text{prevalência})}{\text{especificidade} \times (1 - \text{prevalência}) + (1 - \text{sensibilidade}) \times \text{prevalência}}$$

$$\text{Acurácia} = \text{sensibilidade} \times \text{prevalência} + \text{especificidade} \times (1 - \text{prevalência})$$

3.10 Análise de heterogeneidade

A heterogeneidade entre os resultados dos estudos foi avaliada pelo cálculo do teste de qui-quadrado ($p < 0,1$ indica heterogeneidade) e o teste I^2 ($> 50\%$ representa heterogeneidade). Possíveis causas de heterogeneidade foram investigadas, como diferenças na população, intervenções e avaliações dos desfechos. Na ausência de heterogeneidade, foi utilizado o modelo fixo para metanálise. Se verificada heterogeneidade, o modelo randômico foi utilizado.

3.11 Potenciais conflitos de interesses

Não existiram conflitos de interesses conhecidos na realização desta revisão.

3.12 Fonte de financiamento

Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS).

4 RESULTADOS

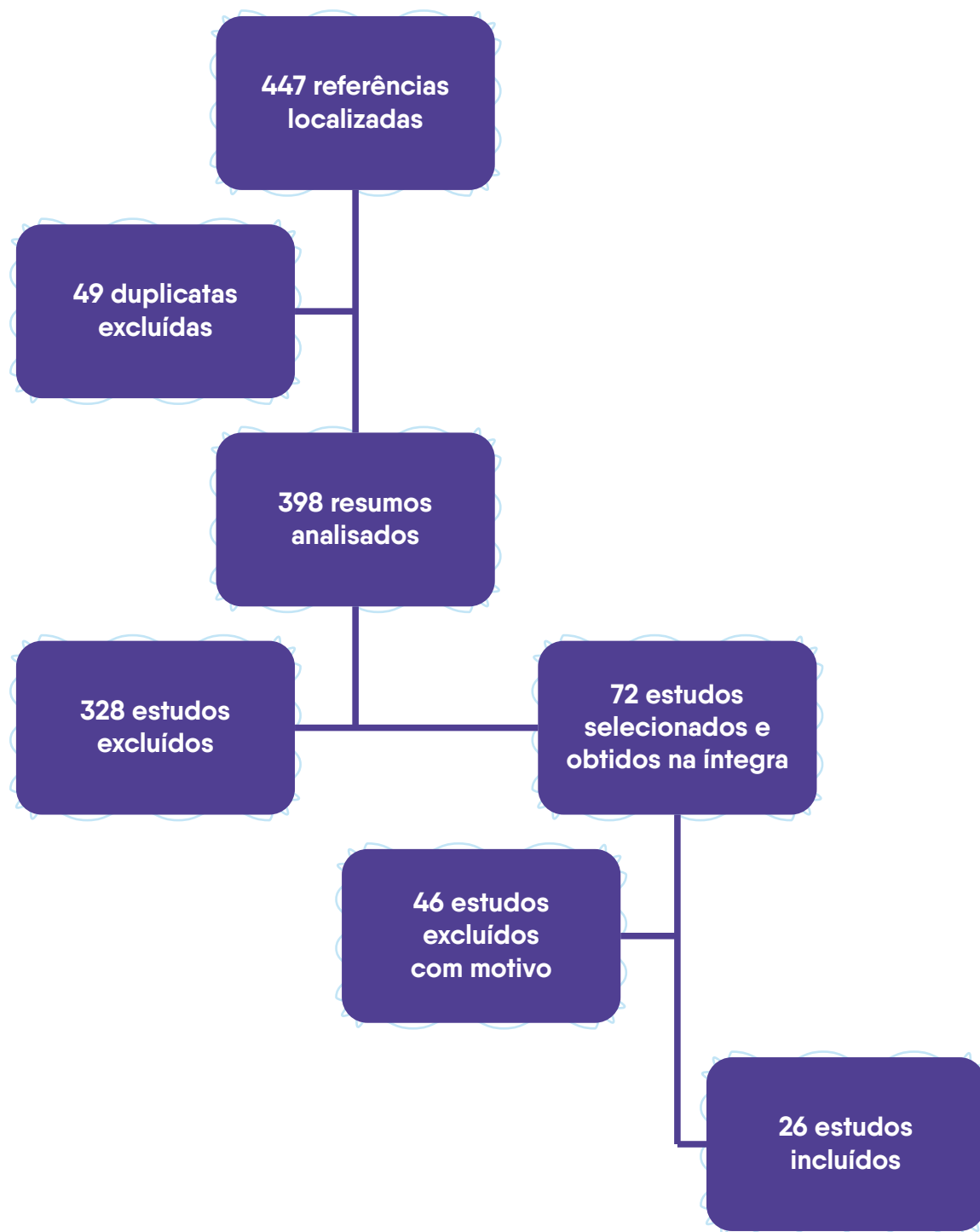
4.1 Resultado da estratégia de busca

A busca localizou 447 referências:

- PubMed – 238
- CENTRAL – 59
- Embase – 87
- BVS – 63

Após a eliminação de duplicatas e a busca nas referências dos estudos relevantes, restaram 398 referências. Depois da retirada das referências duplicadas e da leitura de todos os resumos obtidos na busca, foram selecionados os artigos com potencial para inclusão.

Nessa fase 72 artigos que foram selecionados como potenciais estudos a serem incluídos. Os artigos foram obtidos e analisados na íntegra, e, após essa avaliação, 26 estudos¹²⁻³⁷ preencheram totalmente o critério de inclusão e 46 estudos foram excluídos (Apêndice, Quadro 1).

Figura 1 – Fluxograma do resultado da busca e da seleção de estudos da revisão sistemática

Fonte: Elaboração própria.

4.2 Acurácia dos exames

4.2.1 Exames baseados em *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)

4.2.1.1 Antígeno PGL-1

Vários antígenos imunodominantes de *M. leprae* capazes de ativar clones específicos de linfócitos B foram descritos; e até o momento, o mais estudado é o PGL-1, que possui um antígeno trissacarídeo específico de *M. leprae*. Devido à sua natureza glicolípídica, a resposta imune humoral induz a produção de anticorpos sem a participação de linfócitos T com isotipos predominantemente formados por imunoglobulina M (IgM). Posteriormente, o PGL-1 foi sintetizado como compostos mono, di e trissacarídeos, e atualmente é mais avaliado por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA).

Foram incluídos sete estudos que avaliaram o PGL-1 nativo.^{12,13,14,15,16,17,18} As características desses estudos estão na Tabela 1.

A maioria dos estudos foi classificada como de baixa qualidade metodológica, sendo todos estudos caso-controle, com risco de viés de seleção de pacientes. Além disso, o exame de clínico como padrão de referência dos controles sadios é descrito de maneira insuficiente em todos os estudos (Figura 2).

Para a hanseníase multibacilar (MB), a metanálise de sete estudos resultou em sensibilidade de 86% (IC 95%: 82% a 89%) e especificidade de 97% (IC 95%: 95% a 99%), e apenas a análise da especificidade apresentou heterogeneidade ($I^2=0,0\%$ e 69,2%, respectivamente) (Figura3).

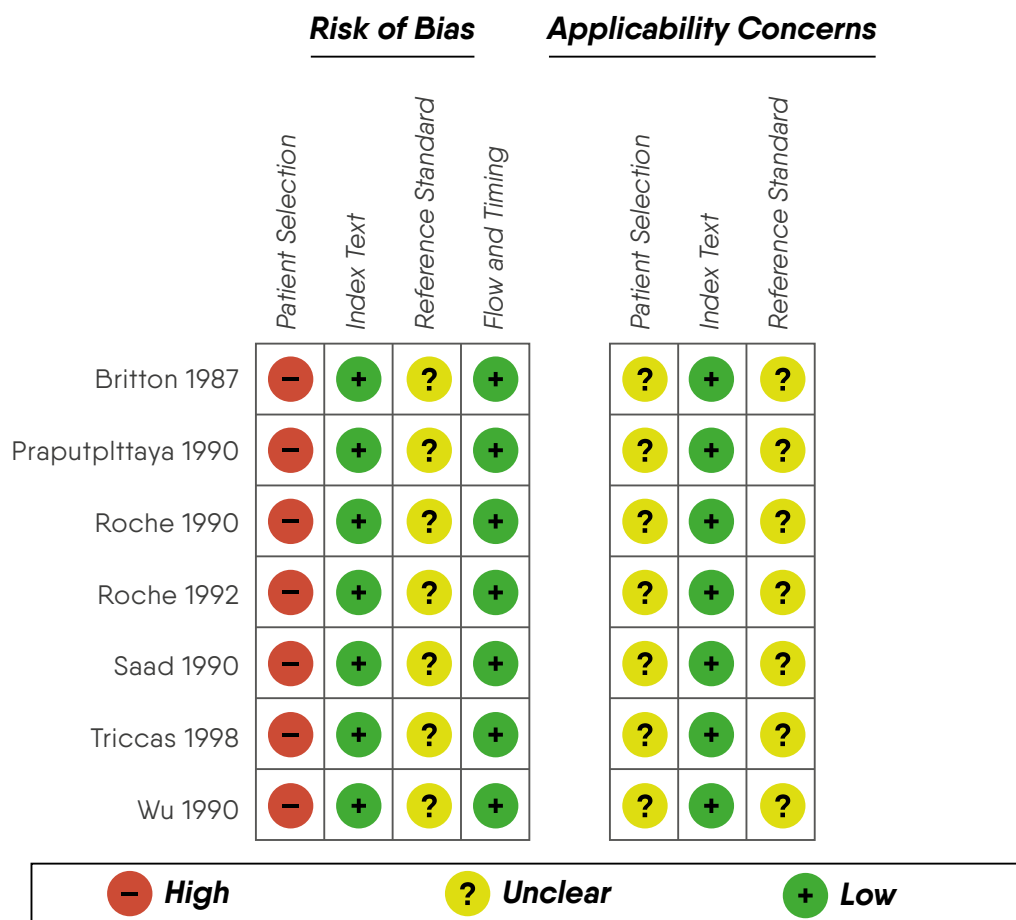
Para a hanseníase paucibacilar (PB), a metanálise de seis estudos resultou em sensibilidade de 25% (IC 95%: 19% a 31%) e especificidade de 96% (IC 95%: 93% a 98%). Essas análises apresentaram heterogeneidade ($I^2=78,9\%$ e 55,0%) (Figura 4).

Tabela 1 – Exame ELISA com PGL-1: estudos incluídos

Artigo	Local	Tipo de estudo	Amostra	Idade (anos)	Diluição	Ponto de corte
Britton ¹²	Austrália e Nepal	Caso-Controlle	MB=31 PB=17 Controle=60	?	1/100	>0,15
Praputplttaya ¹³	Tailândia	Caso-Controlle	MB=28 PB=18 Controle=33	?	1/300	>0,06
Roche ¹⁴	Nepal	Caso-Controlle	MB=100 Controle=100	10 a 73	1/300	>0,2
Roche ¹⁵	Nepal	Caso-Controlle	MB=48 PB=48 Controle=50	9 a 80	1/300	>0,2
Saad ¹⁶	Brasil	Caso-Controlle	MB=74 PB=52 Controle=52	8 a 70	1/400	>0,27
Triccas ¹⁷	Nepal	Caso-Controlle	MB=60 PB=30 Controle=50	?	1/100	>0,4
Wu ¹⁸	China	Caso-Controlle	MB=60 PB=50 Controle=30	?	1/200	>0,2

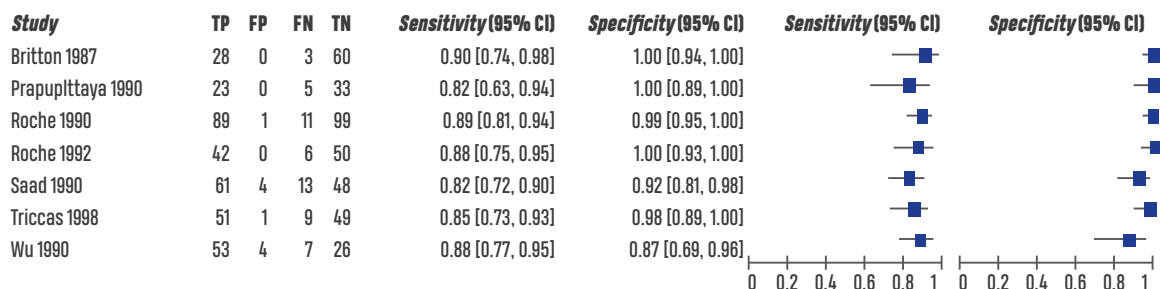
Fonte: Elaboração própria.

Figura 2 – ELISA com PGL-1: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2



Fonte: Elaboração própria.

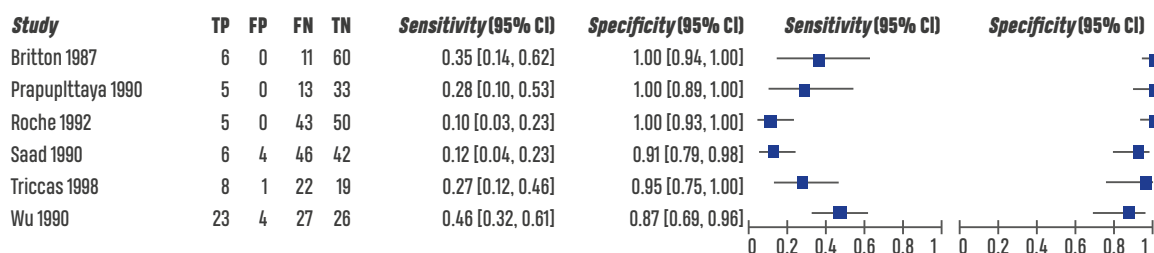
Figura 3 – ELISA com PGL-1: hanseníase multibacilar



Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,859 (IC 95%: 0,821-0,891). I²=0%.

Especificidade: 0,973 (IC 95%: 0,952-0,987). I²=69,2%.

Figura 4 – ELISA com PGL-1: hanseníase paucibacilar

Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,247 (IC 95%: 0,190-0,310). $I^2=78,9\%$.

Especificidade: 0,962 (IC 95%: 0,932-0,981). $I^2=55,0\%$.

4.2.1.2 Antígeno NDO-BSA

Existe uma grande limitação na obtenção da molécula nativa PGL-1, restrita ao crescimento de *M. leprae* em tatus. Como alternativa, várias moléculas análogas sintéticas associadas aos tri ou dissacarídeos de PGL-1 foram produzidas a partir da conjugação desses elementos com BSA (albumina sérica bovina) e fenol (P) ou octil (O). A literatura mostra vários análogos semissintéticos, dos quais o mais conhecido é o dissacarídeo natural-octil-BSA (NDO-BSA), utilizado como antígeno no imunodiagnóstico da hanseníase.¹²

Foram incluídos oito estudos que avaliaram o antígeno NDO-BSA.^{13,18,19,20,21,22,23,27} As características desses estudos estão na Tabela 2.

A maioria dos estudos foi classificada como de baixa qualidade metodológica, sendo apenas dois estudos transversais e seis estudos caso-controle; e, assim, com risco de viés de seleção de pacientes. Além disso, o exame de clínico como padrão de referência dos controles sadios é descrito de maneira insuficiente em todos os estudos, exceto em Frade²¹ (Figura 5).

Para a hanseníase multibacilar (MB), a metanálise de oito estudos resultou em sensibilidade de 87% (IC 95%: 83% a 90%) e especificidade de 88% (IC 95%: 86% a 90%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=84,6\%$ e $96,5\%$, respectivamente) (Figura 6).

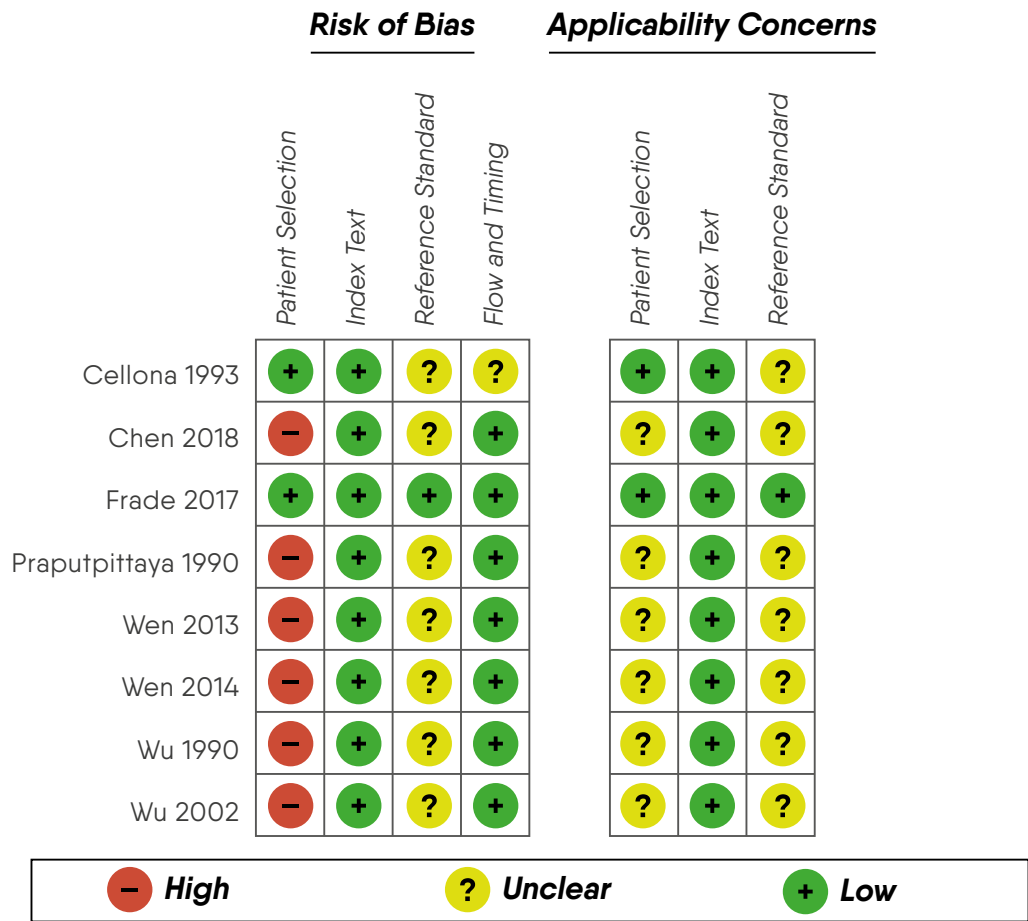
Para a hanseníase paucibacilar (PB), a metanálise de oito estudos resultou em sensibilidade de 42% (IC 95%: 37% a 48%) e especificidade de 88% (IC 95%: 86% a 90%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=94,3\%$ e $96,6\%$) (Figura 7).

Tabela 2 – Exame ELISA com NDO-BSA: estudos incluídos

Artigo	Local	Tipo de estudo	Amostra	Idade (anos)	Diluição	Ponto de corte
Cellona ¹⁹	Filipinas	Transversal	MB=193 PB=147 Controle=401	7 a 76	?	>0,16
Chen ²⁰	China	Caso-Controle	MB=38 PB=23 Controle=31	17 a 91	1/200	>0,2
Frade ²¹	Brasil	Transversal	MB=38 PB=5 Controle=245	1 a 87	1/400	>0,6
Praputplittaya ¹³	Tailândia	Caso-Controle	MB=28 PB=18 Controle=33	?	1/300	>0,06
Wen ²²	China	Caso-Controle	MB=49 PB=30 Controle=35	?	1/200	>0,2
Wen ²³	China	Caso-Controle	MB=20 PB=11 Controle=10	20 a 86	1/200	>0,2
Wu ¹⁸	China	Caso-Controle	MB=60 PB=50 Controle=30	?	1/200	>0,2
Wu ²⁴	China	Caso-Controle	MB=53 PB=50 Controle=100	?	1/200	>0,2

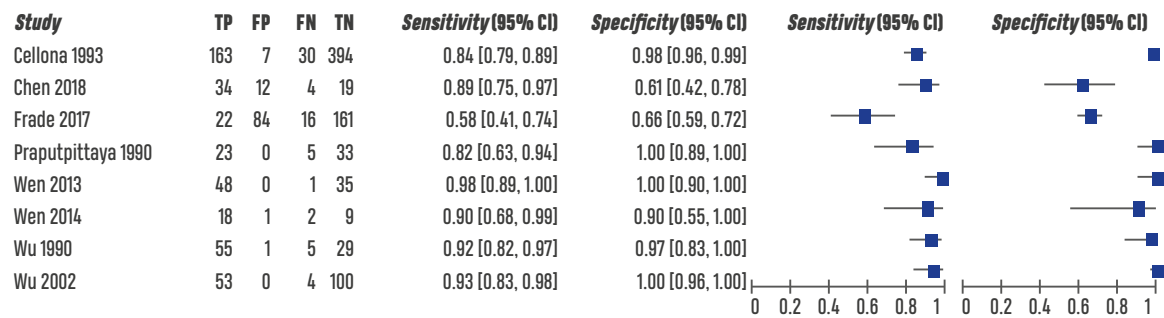
Fonte: Elaboração própria.

Figura 5 – ELISA com NDO-BSA: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2



Fonte: Elaboração própria.

Figura 6 – ELISA com NDO-BSA: hanseníase multibacilar

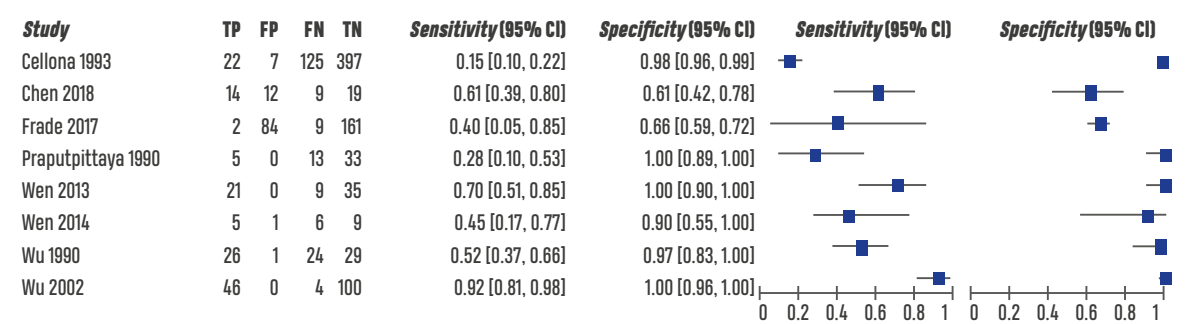


Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,868 (IC 95%: 0,835-0,897). I²=84,6%

Especificidade: 0,881 (IC 95%: 0,858-0,902). I²=96,5%

Figura 7 – ELISA com NDO-BSA: hanseníase paucibacilar



Fonte: Elaboração própria.
 Sensibilidade: 0,422 (IC 95%: 0,369-0,477). I²=94,3%.
 Especificidade: 0,882 (IC 95%: 0,859-0,902). I²= 96,6%.

4.2.1.3 Antígeno LID-1

Se a caracterização de PGL-1 foi importante para a síntese de várias moléculas derivadas com aspectos imunológicos semelhantes, a decodificação do genoma de *M. leprae* foi essencial para a identificação de proteínas e peptídeos com aplicabilidade na detecção laboratorial da doença. Várias vantagens estão associadas ao uso dessas moléculas, principalmente para reduzir o custo dos estudos e refletir o caráter espectral da imunologia da hanseníase, pois essas dosam níveis de IgG, enquanto o PGL-1 natural ou sintético dosa IgM. Atualmente, há grande número de proteínas recombinantes de *M. leprae*, normalmente identificadas como ML e, entre essas, o ML0405 e o ML2331 mostraram resultados semelhantes aos da sorologia PGL-1. Devido ao potencial dessas duas proteínas, a proteína de diagnóstico Leprosy Infectious Disease Research Institute (IDRI) Diagnostic-1 (LID-1) foi gerada, resultante da fusão entre os dois MLs. A LID-1 foi produzida a fim de manter o perfil de reatividade de ambas as proteínas.¹²

Foram incluídos sete estudos ELISA.^{20,21,22,23,25,26,27} que avaliaram o antígeno LID-1 com o teste ELISA. As características desses estudos estão na Tabela 3.

A maioria dos estudos foi classificada como de baixa qualidade metodológica, sendo apenas um estudo transversal Frade²¹ e seis estudos caso-controle; e, assim, com risco de viés de seleção de pacientes. Além disso, o exame de clínico como padrão de referência dos controles sadios é descrito de maneira insuficiente em todos os estudos, exceto em Frade²¹ e Freitas²⁶ (Figura 8).

Para a hanseníase multibacilar (MB), a metanálise de sete estudos resultou em sensibilidade de 81% (IC 95%: 76% a 85%) e especificidade de 86% (IC 95%: 83% a 89%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=82,7\%$ e $93,5\%$, respectivamente) (Figura 9).

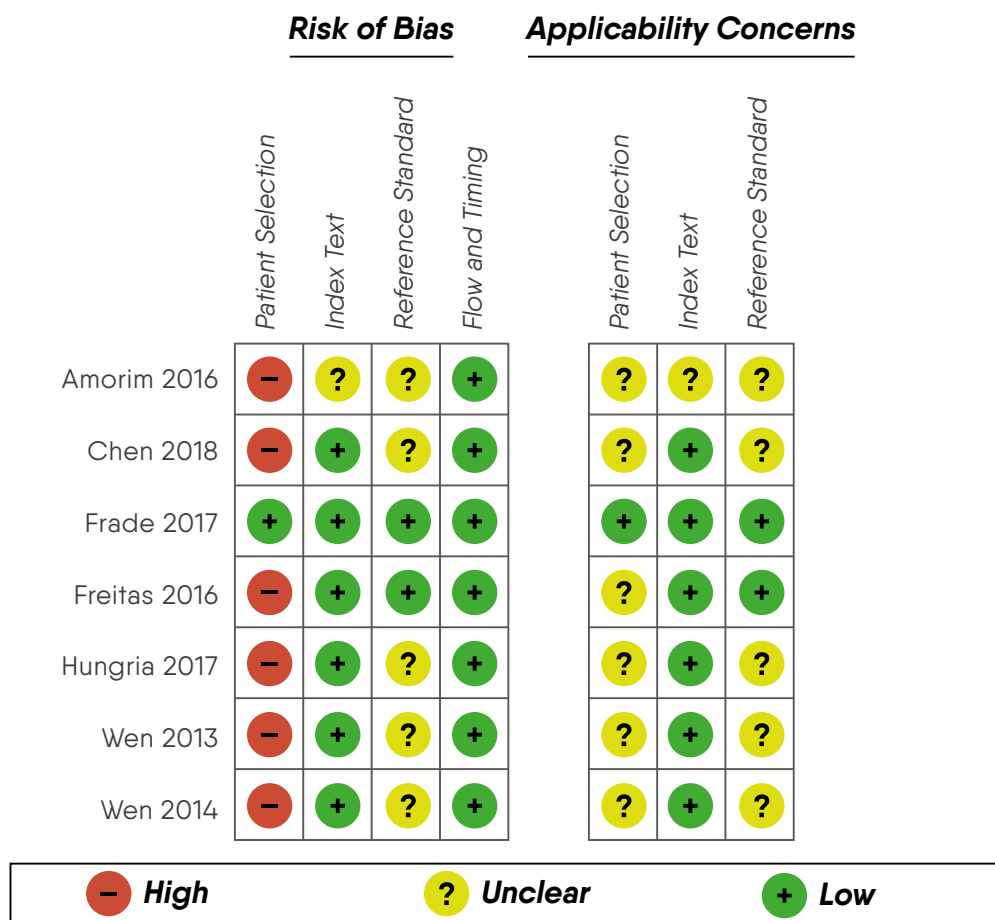
Para a hanseníase paucibacilar (PB), a metanálise de sete estudos resultou em sensibilidade de 23% (IC 95%: 17% a 29%) e especificidade de 86% (IC 95%: 83% a 89%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=88,4\%$ e $93,5\%$) (Figura 10).

Tabela 3 – Exame ELISA com LID-1: estudos incluídos

Artigo	Local	Tipo de estudo	Amostra	Idade (anos)	Diluição	Ponto de corte
Amorim ²⁵	Brasil	Caso-Controle	MB=66 PB=32 Controle=98	>18	1/200	3XSD do OD dos controles
Chen ²⁰	China	Caso-Controle	MB=38 PB=23 Controle=31	17 a 91	1/200	>0,2
Frade ²¹	Brasil	Transversal	MB=38 PB=5 Controle=245	1 a 87	1/400	>0,1
Freitas ²⁶	Brasil	Caso-Controle	MB=48 PB=60 Controle=62	>18	1/200	>0,3
Hungria ²⁷	Brasil	Caso-Controle	MB=58 PB=93 Controle=282	>18	1/200	>0,3
Wen ²²	China	Caso-Controle	MB=49 PB=30 Controle=35	?	1/200	>0,2
Wen ²⁴	China	Caso-Controle	MB=20 PB=11 Controle=10	20 a 86	1/200	>0,2

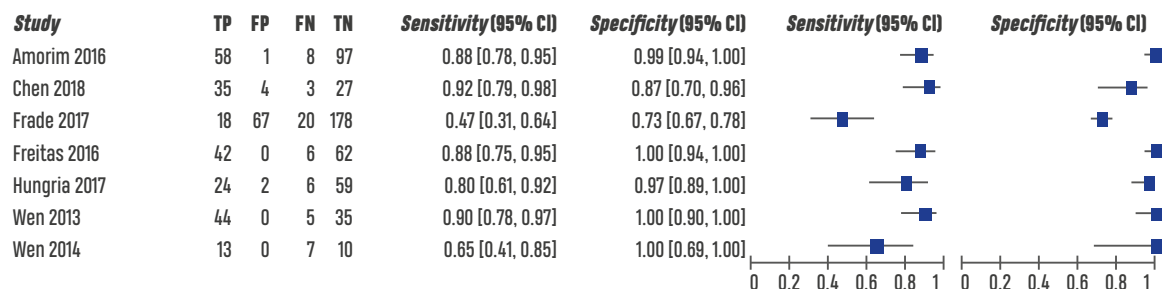
Fonte: Elaboração própria.

Figura 8 – ELISA com LID-1: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2



Fonte: Elaboração própria.

Figura 9 – ELISA com LID-1: hanseníase multibacilar

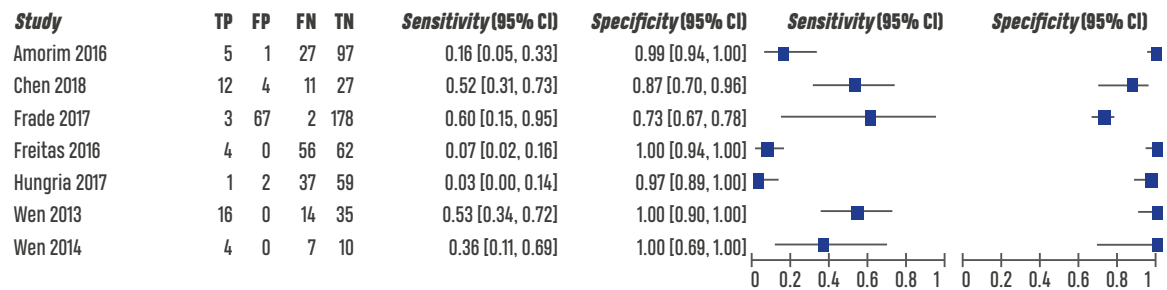


Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,810 (IC 95%: 0,760-0,853). I²=82,7%.

Especificidade: 0,863 (IC 95%: 0,832-0,891). I²=93,5%.

Figura 10 – ELISA com LID-1: hanseníase paucibacilar



Fonte: Elaboração própria.
Sensibilidade: 0,226 (IC 95%: 0,170-0,291). $I^2=88,4\%$.
Especificidade: 0,863 (IC 95%: 0,832-0,891). $I^2=93,5\%$.

4.2.1.3 Antígeno NDO-LID

O NDO-LID é um conjugado originado da combinação dos antígenos LID-1 e PGL-1 sintético (NDO). Nos testes envolvendo o NDO-LID, são dosadas as IgM (NDO) e IgG (LID-1). Essa análise é feita com o objetivo de que esse conjugado possa fornecer resultado complementar ao obtido individualmente pelo LID-1 e NDO, pois, apesar de manter a capacidade de detecção de anticorpos dos antígenos individualmente, ele parece ser mais adequado para maior detecção de anticorpos.

Foram incluídos três estudos que avaliaram o antígeno NDO-LID com o teste ELISA.^{23,23,25} As características desses estudos estão na Tabela 4.

Os estudos foram classificados como de baixa qualidade metodológica, sendo todos estudos caso-controle e, assim, com risco de viés de seleção de pacientes. Além disso, o exame de clínico como padrão de referência dos controles sadios é descrito de maneira insuficiente em todos os estudos (Figura 11).

Para a hanseníase multibacilar (MB), a metanálise de três estudos resultou em sensibilidade de 78% (IC 95%: 70% a 85%) e especificidade de 94% (IC 95%: 89% a 97%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=87,3\%$ e $74,3\%$, respectivamente) (Figura 12).

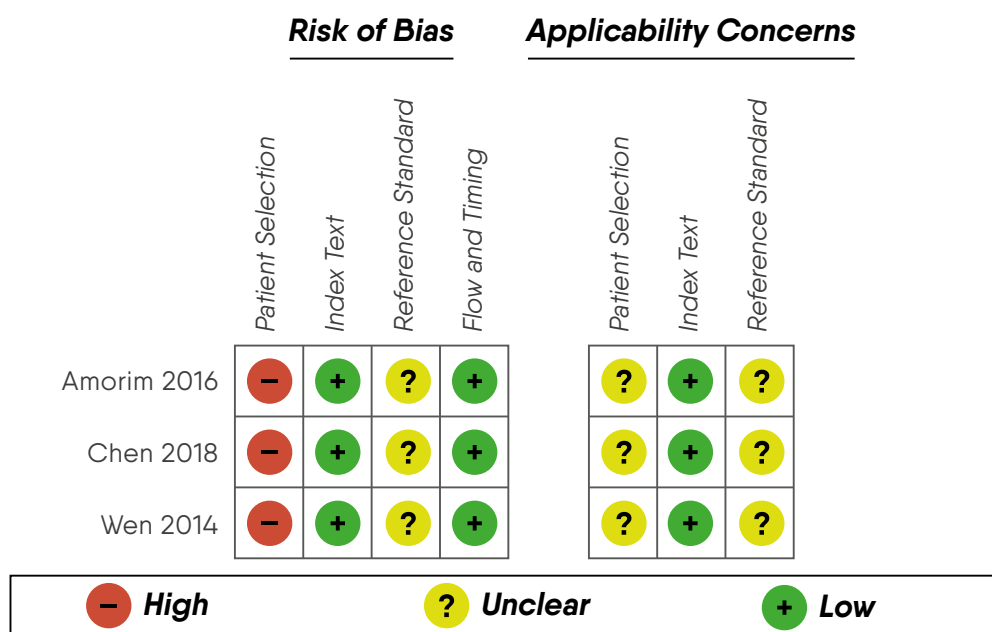
Para a hanseníase paucibacilar (PB), a metanálise de três estudos resultou em sensibilidade de 26% (IC 95%: 16% a 38%) e especificidade de 94% (IC 95%: 89% a 97%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=85,8\%$ e $74,3\%$) (Figura 13).

Tabela 4 – Exame ELISA com NDO-LID: estudos incluídos

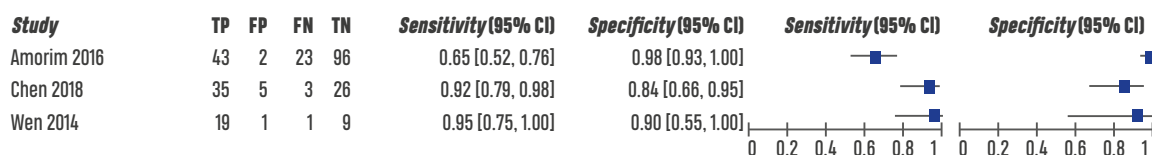
Artigo	Local	Tipo de estudo	Amostra	Idade (anos)	Diluição	Ponto de corte
Amorim ²⁵	Brasil	Caso-Controlle	MB=66 PB=32 Controle=98	>18	1/200	3XSD do OD dos controles
Chen ²⁰	China	Caso-Controlle	MB=38 PB=23 Controle=31	17 a 91	1/200	>0,2
Wen ²³	China	Caso-Controlle	MB=20 PB=11 Controle=10	20 a 86	1/200	>0,2

Fonte: Elaboração própria.

Figura 11 – ELISA com NDO-LID: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2



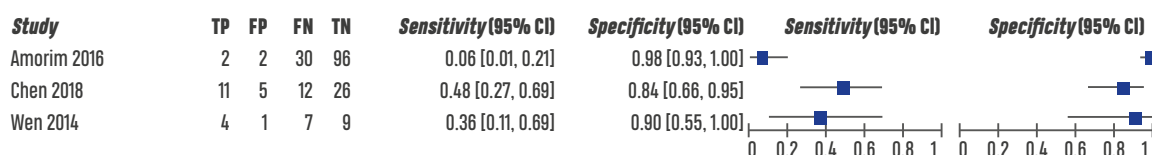
Fonte: Elaboração própria.

Figura 12 – ELISA com NDO-LID: hanseníase multibacilar

Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,782 (IC 95%: 0,699-0,851). $I^2=87,3\%$.

Especificidade: 0,942 (IC 95%: 0,890-0,975). $I^2=74,3\%$.

Figura 13 – ELISA com NDO-LID: hanseníase paucibacilar

Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,258 (IC 95%: 0,158-0,380). $I^2=85,8\%$.

Especificidade: 0,942 (IC 95%: 0,890-0,975). $I^2=74,3\%$.

4.2.2 Exame de fluxo lateral para *M. leprae* (ML flow)

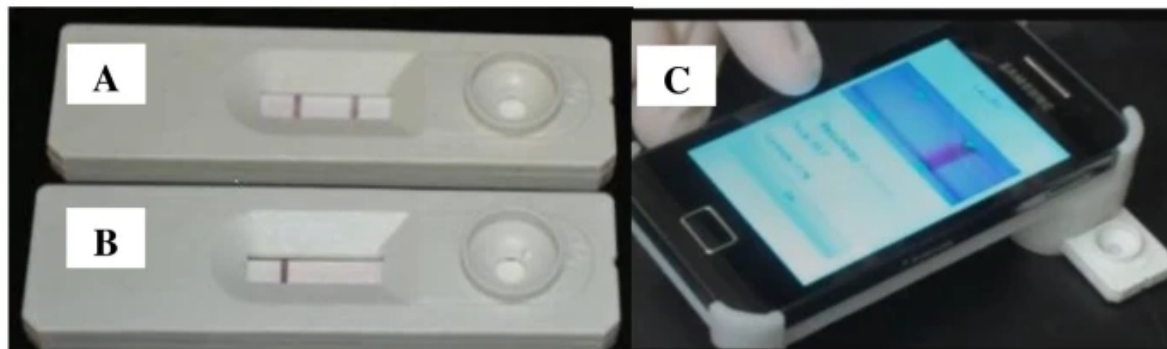
4.2.2.1 Antígeno NDO-LID

Além do imune ensaio ELISA, a sorologia para hanseníase também pode ser realizada com o teste de fluxo lateral, conhecido como ML *flow*. O desenvolvimento desse exame semiquantitativo imunocromatográfico deveu-se, em particular, à possibilidade de uso em campo. O teste foi desenvolvido por Bühner-Sékula *et al.*, em 2003, visando à detecção de anticorpos IgM contra vários antígenos como PGL-1 e seus derivados sintéticos, proteínas recombinantes e peptídeos.¹²

Na busca por testes cada vez mais rápidos e precisos, em 2012 o Instituto Brasileiro de Pesquisa em Infectologia, em conjunto com a empresa OrangeLife®, desenvolveu um teste capaz de oferecer um resultado em apenas dez minutos usando apenas uma gota de sangue do paciente: o NDO-LID *rapid diagnostic test* (NDO-LID RDT). O kit recebeu aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e é comercializado no País. O exame é baseado em imunocromatografia com proteína recombinante NDO-LID, que é imobilizada nas membranas de nitrocelulose. A detecção pode ser realizada para presença de IgM e IgG de várias amostras, como sangue total, plasma e soro.¹²

Os resultados podem ser obtidos de maneira subjetiva, por meio de leitura visual definida pela coloração de ambas as linhas de controle e a linha de teste (escores de leitura visual: 1 + / 1,5 + / 2 +), sendo coloração fraca ou sem linha de teste resultado negativo; ou objetivamente pelo uso de tecnologia para smartphone (Smart Reader®), descrita por Cardoso³⁰ (Figura 14).

Figura 14 – Leitura de resultado de exame NDO-LID RDT



Fonte: Cardoso *et al.* BMC Infectious Diseases 2013, 13:497.(<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/497>).

Foram incluídos seis estudos, todos avaliando NDO-LID RDT.^{20,21,23,28,29,30} Os demais estudos localizados avaliavam outros tipos de testes rápidos, mas nenhum preencheu os critérios de inclusão (mais de dois estudos de acurácia). As características dos estudos incluídos estão na Tabela 5.

A maioria dos estudos foi classificada como de baixa qualidade metodológica, sendo apenas um estudo transversal Frade²¹ e cinco estudos caso-controle; e, assim, com risco de viés de seleção de pacientes. Além disso, o exame de clínico como padrão de referência dos controles sadios é descrito de maneira insuficiente em todos os estudos, exceto em Frade²¹ e Leturiondo²⁹ (Figura 15).

Para a hanseníase multibacilar (MB), a metanálise de seis estudos resultou em sensibilidade de 83% (IC 95%: 80% a 86%) e especificidade de 73% (IC 95%: 71% a 76%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=80,0\%$ e $97,7\%$ respectivamente) (Figura 16).

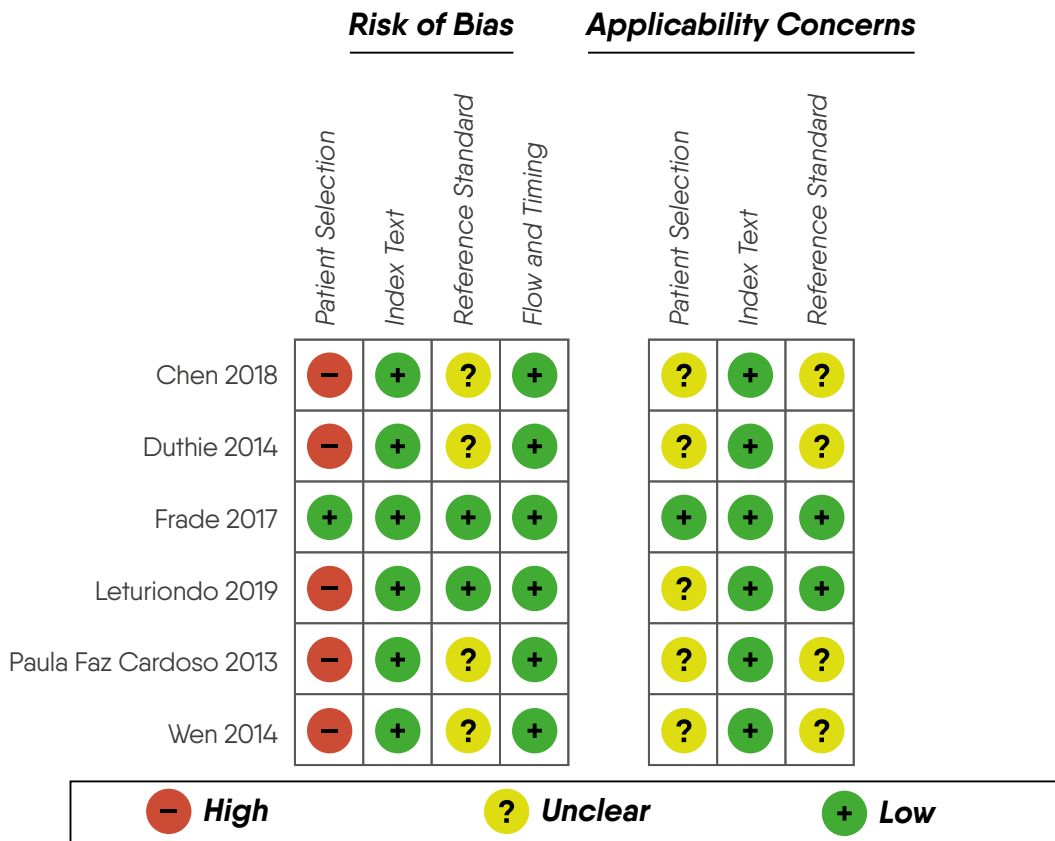
Para a hanseníase paucibacilar (PB), a metanálise de seis estudos resultou em sensibilidade de 32% (IC 95%: 27% a 39%) e especificidade de 73% (IC 95%: 70% a 76%). Essas análises apresentaram grande heterogeneidade ($I^2=76,4\%$ e $97,7\%$) (Figura 17).

Tabela 5 – Exame de fluxo lateral (ML *flow*) com NDO-LID: estudos incluídos

Artigo	Local	Tipo de estudo	Amostra	Idade (anos)	Leitura
Chen ²⁰	China	Caso-Controle	MB=38 PB=23 Controle=31	17 a 91	Visual 2 leitores
Duthie ²⁸	Filipina	Caso-Controle	MB=208 PB=62 Controle=63	?	Visual 2 leitores
Frade ²¹	Brasil	Transversal	MB=38 PB=5 Controle=245	1 a 87	Smartphone
Leturiondo ²⁹	Brasil	Caso-Controle	MB=121 PB=50 Controle=530	>10	Visual 2 leitores
Paula Vaz Cardoso ³⁰	Brasil	Caso-Controle	MB=108 PB=104 Controle=101	14 a 100	Smartphone
Wen ²²	China	Caso-Controle	MB=20 PB=11 Controle=10	20 a 86	Visual 2 leitores

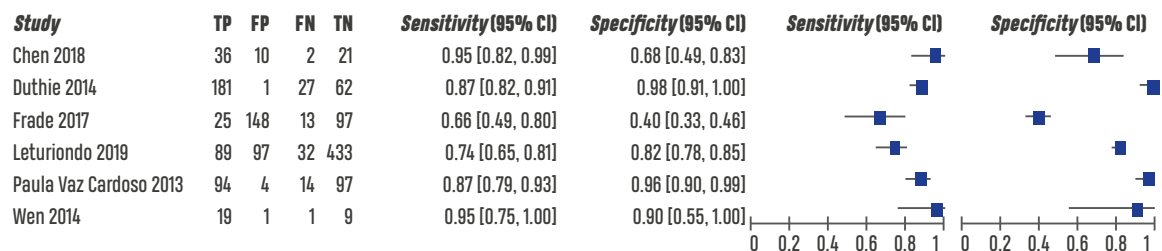
Fonte: Elaboração própria.

Figura 15 – Exame de fluxo lateral (ML flow) com NDO-LID: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2



Fonte: Elaboração própria.

Figura 16 – Exame de fluxo lateral (ML flow) com NDO-LID: hanseníase multibacilar

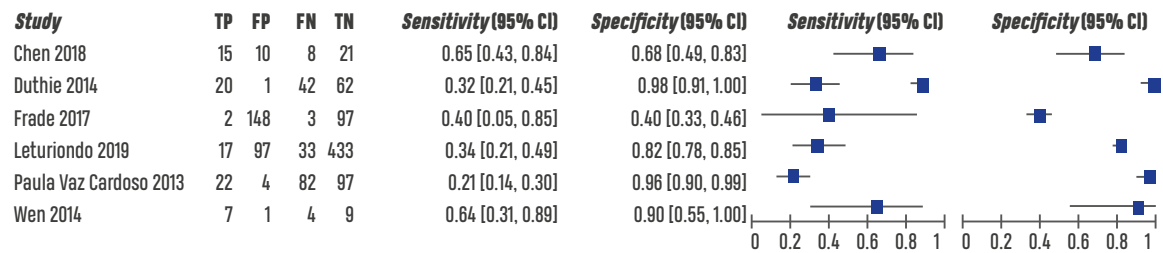


Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,834 (IC 95%: 0,800-0,864). I²=80,0%.

Especificidade: 0,734 (IC 95%: 0,705-0,761). I²=97,7%.

Figura 17 – Exame de fluxo lateral (ML flow) com NDO-LID: hanseníase paucibacilar



Fonte: Elaboração própria.
Sensibilidade: 0,325 (IC 95%: 0,268-0,384). I²=76,4%.
Especificidade: 0,734 (IC 95%: 0,705-0,761). I²=97,7%.

4.2.3 Reação em cadeia de polimerase (PCR)

Após o advento do sequenciamento do genoma da bactéria *M. leprae*, tipos específicos de sequências genéticas foram pesquisados para padronizar testes de diagnóstico baseados na análise de DNA. Essas sequências podem ser amplificadas por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR), que permite a detecção de DNA de bacilo a partir de pequenas quantidades de células de *M. leprae*.^{12, 13}

Os primeiros trabalhos utilizando a técnica de PCR foram realizados há pouco mais de 20 anos, mas os dados não foram satisfatórios para a identificação do DNA de *M. leprae* em pacientes paucibacilares (PB). Esses dados estimularam a busca de novas sequências específicas para a identificação do bacilo, bem como o uso de várias amostras clínicas obtidas não apenas de amostras de biópsia de pele, mas também de vários tipos de amostras, como de nervos, urina, swabs oral ou nasal, sangue e lesões oculares.¹³

Muitos estudos foram realizados envolvendo diferentes sequências e genes-alvo, com o objetivo de aumentar a sensibilidade e a especificidade na identificação de bacilos, especialmente em pacientes com baixa carga bacilar. A literatura relata o uso de sequências que amplificam regiões de genes que codificam os antígenos: 36 kDa, 18-kDa, complexo 85, 16S rDNA, bem como para sequências repetitivas de *M. leprae* (RLEP).¹²

Mais recentemente, os ensaios quantitativos de PCR (qPCR), que são baseados na detecção quantitativa de fluorescência em tempo real (RT qPCR), estão substituindo o PCR convencional, em muitos laboratórios, para detecção de outros patógenos. Eles têm especificidade e sensibilidade aprimoradas para quantificação do conteúdo de DNA bacteriano diretamente em amostras clínicas, além de um tempo de resposta mais rápido, que supera a técnica de PCR convencional usando a sensibilidade de detecção em gel ou colorimétrica.¹³

4.2.3.1 PCR com sequências repetitivas de *M. leprae* (RLEP)

Sequências repetitivas são constituintes dos genomas de todos os organismos vivos. Existem duas formas principais de repetição de DNA em genomas bacterianos: repetições dispersas e em grupo. Aproximadamente 2% do genoma de *Mycobacterium leprae* é composto por DNA repetitivo. Assim, entre as sequências pesquisadas por meio de PCR, o RLEP (*repetitive element*) é o mais pesquisado, sendo amplificação de elementos repetitivos em grupos do DNA da *M. leprae*.¹²

Foram incluídos sete estudos avaliando PCR por meio de RLEP (PCR-RLEP)^{3,22,32,33,34,35,36,37}. As características dos estudos incluídos estão na Tabela 6. Para as metanálises, foram incluídos os estudos que utilizaram amostras de pele de lesão obtidas por biópsia.

Os estudos foram classificados como de moderada à baixa qualidade metodológica pelo desenho caso-controle, e, assim, com risco de viés de seleção de pacientes, e exame clínico como padrão de referência dos controles sadios descrito de maneira insuficiente em dois estudos (Chaitanya³², Wen²²) (Figura 18).

Para a hanseníase multibacilar (MB), a metanálise de cinco estudos resultou em sensibilidade de 78% (IC 95%: 74% a 82% a 86%) e especificidade de 99% (IC 95%: 96% a 99%). Apenas a análise da sensibilidade apresentou grande heterogeneidade ($I^2=93,3\%$ e 45,9%, respectivamente) (Figura 19).

Para a hanseníase paucibacilar (PB), a metanálise de cinco estudos resultou em sensibilidade de 64% (IC 95%: 58% a 70%) e especificidade de 99% (IC 95%: 96% a 100%). Apenas a análise da sensibilidade apresentou heterogeneidade ($I^2=61,9\%$ e 45,9%, respectivamente) (Figura 20).

Dois estudos não foram incluídos na metanálise, pois utilizaram material diferente de biópsia de pele no estudo da acurácia do PCR-RLEP. Wen²² avaliou a acurácia de sangue total no exame PCR-RLEP amplificado pelo método *nested*-PCR e verificou, para a forma multibacilar de hanseníase, sensibilidade de 96% (IC 95%: 86% a 99%) e especificidade de 100% (IC 95%: 90% a 100%). Para a forma paucibacilar, a sensibilidade foi de 47% (IC 95%: 38% a 56%) e a especificidade foi de 100% (IC 95%: 90% a 100%). Esses resultados devem ser vistos com extrema cautela tendo em vista o tamanho de amostra limitado em apenas um estudo.

No estudo de Naaz³⁵ os autores avaliaram o PCR-RLEP em esfregaço de pele, em vez de biópsia, e verificaram, para a forma multibacilar, baixa sensibilidade, 47% (IC 95%: 37% a 57%), e alta especificidade de 100% (IC 95%: 78% a 100%). Para a forma paucibacilar, a sensibilidade foi de 40% (IC 95%: 29% a 50%) e alta especificidade de 100% (IC 95%: 78% a 100%). Esses resultados também devem ser vistos com extrema cautela em função do tamanho de amostra limitado em apenas um estudo.

Dois estudos (Martinez³⁴, Yan³⁷) avaliaram o RT qPCR utilizando RLEP. Para a forma multibacilar, a sensibilidade foi de 100% (IC 95%: 93% a 100%) e especificidade de 89% (IC 95%: 75% a 96%). Apenas a análise da especificidade apresentou heterogeneidade ($I^2=0\%$ e 80,2%, respectivamente) (Figura 21). Para a forma paucibacilar, a sensibilidade foi de 69% (IC 95%: 53% a 82%) e especificidade de 89% (IC 95%: 75% a 96%). Apenas a análise da especificidade apresentou heterogeneidade ($I^2=0\%$ e 80,2%, respectivamente) (Figura 22). Essas análises devem ser vistas com cautela devido ao limitado tamanho de amostra e número de estudos.

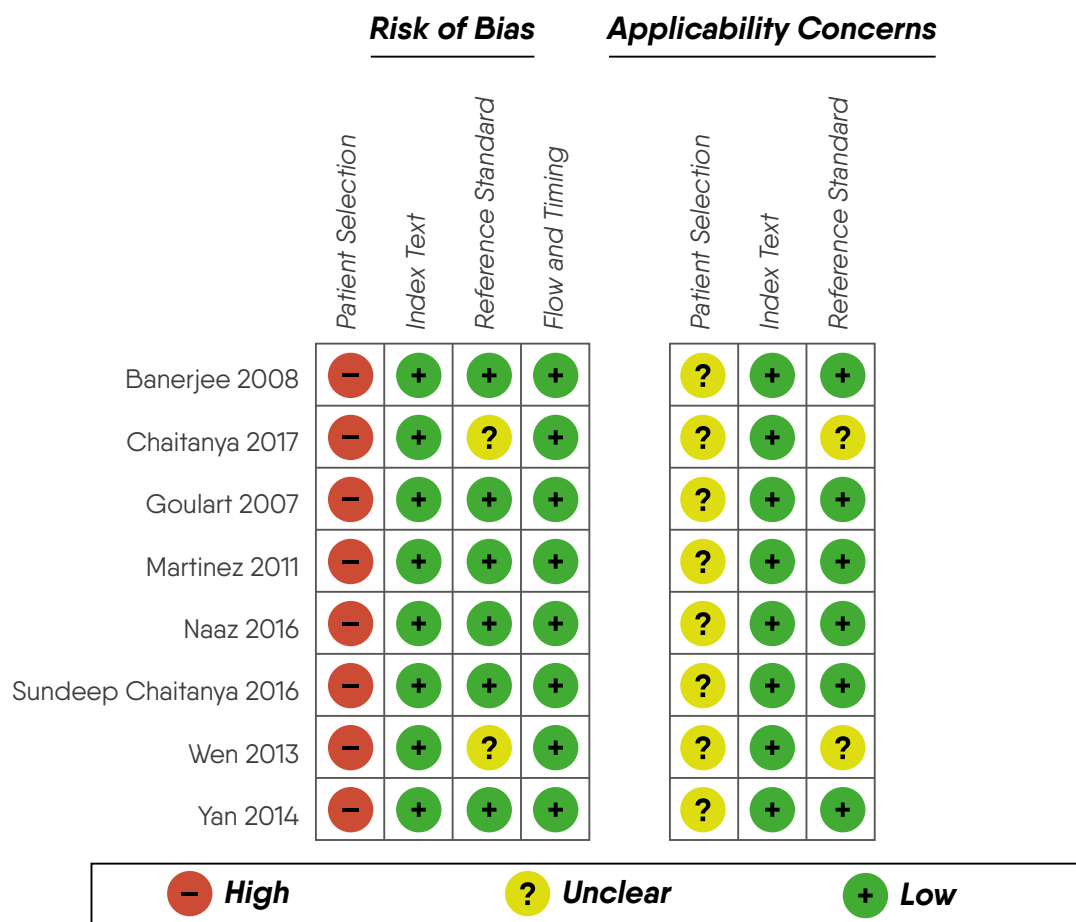
Tabela 6 – PCR para RLEP: estudos incluídos

Artigo	Local	Tipo de estudo	Amostra	Idade (anos)	Material
Banerjee ³¹	Índia	Caso-Controle	MB=39 PB=82 Controle=65 com doença de pele	?	Biópsia de pele Swab nasal
Chaitanya ³²	Índia	Caso-Controle	MB=162 PB=58 Controle=44 com doença de pele	Crianças e adultos	Biópsia de pele
Goulart ³³	Brasil	Caso-Controle	MB=162 PB=58 Controle=44 com doença de pele	?	Biópsia de pele
Martinez ³⁴	Brasil	Caso-Controle	MB=26 PB=21 Controle=15 com doença de pele e sadios	?	Biópsia de pele (qPCR)
Naaz ^{35*}	Índia	Caso-Controle	MB=162 PB=58 Controle=44 com doença de pele	4 a 74	Esfregação de pele*
Sundeeep Chaitanya ³⁶	Índia	Caso-Controle	MB=162 PB=18 Controle=6 sadios	Crianças e adultos	Biópsia de pele
Wen ^{22*}	China	Caso-Controle	MB=49 PB=30 Controle=15 sadios	?	Sangue* (nested-PCR)
Yan ³⁷	China	Caso-Controle	MB=29 PB=16 Controle=29	?	Biópsia de pele (PCR e qPCR)

Fonte: Elaboração própria.

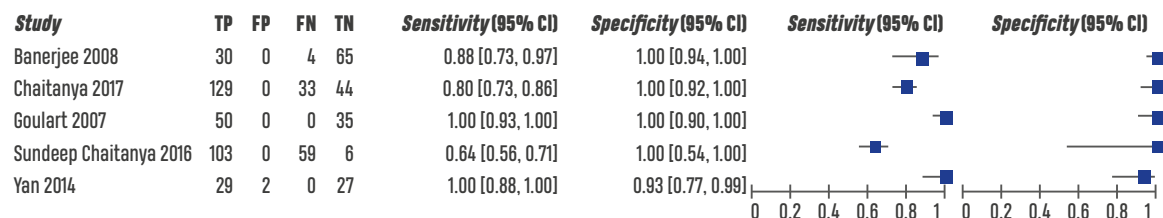
* Não incluídos na metanálise.

Figura 18 – PCR para RLEP: qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo QUADAS-2



Fonte: Elaboração própria.

Figura 19 – PCR para RLEP: hanseníase multibacilar

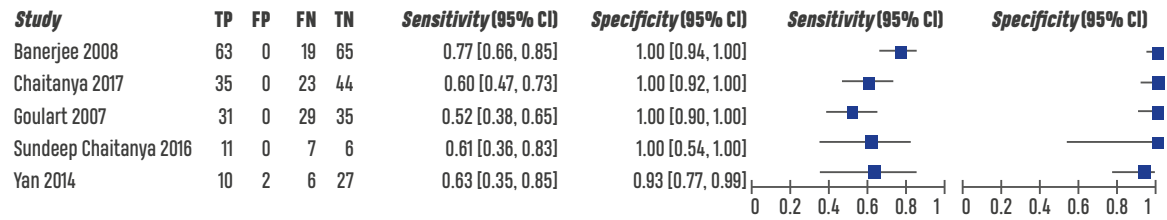


Fonte: Elaboração própria.

Sensibilidade: 0,780 (IC 95%: 0,739-0,81,8). $I^2=93,3\%$.

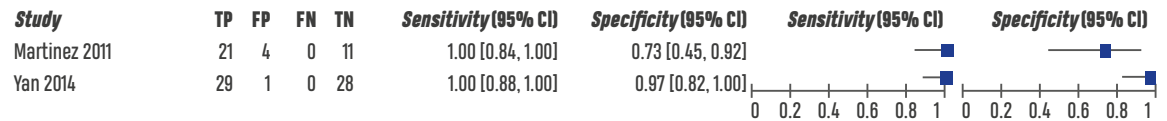
Especificidade: 0,989 (IC 95%: 0,960-0,999). $I^2=45,9\%$.

Figura 20 – PCR para RLEP: hanseníase paucibacilar



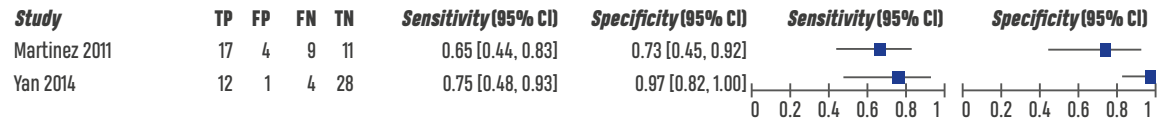
Fonte: Elaboração própria.
Sensibilidade: 0,641 (IC 95%: 0,576-0,702). $I^2=61,9\%$.
Especificidade: 0,989 (IC 95%: 0,960-0,999). $I^2=45,9\%$.

Figura 21 – RT qPCR para RLEP: hanseníase multibacilar



Fonte: Elaboração própria.
Sensibilidade: 1,000 (IC 95%: 0,929-1,000). $I^2=0\%$.
Especificidade: 0,886 (IC 95%: 0,754-0,962). $I^2=80,2\%$.

Figura 22 – RT qPCR para RLEP: hanseníase paucibacilar



Fonte: Elaboração própria.
Sensibilidade: 0,690 (IC 95%: 0,529-0,824). $I^2=0\%$.
Especificidade: 0,886 (IC 95%: 0,754-0,962). $I^2=80,2\%$.

4.3 Síntese dos resultados

4.3.1 Hanseníase multibacilar

Tabela 7 – Síntese e qualidade da evidência dos resultados das metanálise – hanseníase multibacilar

Exame	Número de estudos (N.º total)	Sensibilidade (%) IC 95%	Especificidade (%) IC 95%	Qualidade da evidência (GRADE)
ELISA: PGL-1	7 (776)	86 (82 a 89)	97 (95 a 99)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
ELISA: NDO-BSA	8 (1.368)	87 (83 a 90)	88 (86 a 90)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
ELISA: LID-1	7 (831)	81 (76 a 85)	86 (83 a 89)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
ELISA: NDO-LID	3 (263)	78 (70 a 85)	94 (89 a 97)	⊕⊖⊖⊖ Muito Baixa ^{1,2,3}
Fluxo lateral: NDO-LID	6 (1.513)	83 (80 a 86)	73 (71 a 76)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
PCR: RLEP	5 (616)	78 (74 a 82)	99 (96 a 99)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
qPCR-RLEP	2 (94)	100 (93 a 100)	89 (75 a 96)	⊕⊖⊖⊖ Muito Baixa ^{1,2,3}

Fonte: Elaboração própria.

1. Risco de viés: baseado no QUADAS-2, rebaixado um nível por risco de viés de seleção.
2. Inconsistência: rebaixado um nível devido à heterogeneidade das análises.
3. Risco de viés: rebaixado um nível por número de estudos limitado.

4.3.2 Hanseníase paucibacilar

Tabela 8 – Síntese e qualidade da evidência dos resultados das metanálise – hanseníase paucibacilar

Exame	Número de estudos (N.º total)	Sensibilidade (%) IC 95%	Especificidade (%) IC 95%	Qualidade da evidência (GRADE)
ELISA: PGL-1	6 (454)	25 (19 a 31)	96 (93 a 98)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
ELISA: NDO-BSA	8 (1.222)	42 (37 a 48)	88 (86 a 90)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
ELISA: LID-1	7 (741)	23 (17 a 29)	86 (83 a 89)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
ELISA: NDO-LID	3 (205)	26 (16 a 38)	94 (89 a 97)	⊕⊖⊖⊖ Muito Baixa ^{1,2,3}
Fluxo lateral: NDO-LID	6 (1.235)	32 (27 a 39)	73 (70 a 76)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
PCR: RLEP	5 (413)	64 (58 a 70)	99 (96 a 99)	⊕⊕⊕⊖ Baixa ^{1,2}
qPCR-RLEP	2 (86)	69 (53 a 82)	89 (75 a 96)	⊕⊖⊖⊖ Muito Baixa ^{1,2,3}

Fonte: Elaboração própria.

1. Risco de viés: baseado no QUADAS-2, rebaixado um nível por risco de viés de seleção.
2. Inconsistência: rebaixado um nível devido à heterogeneidade das análises.
3. Risco de viés: rebaixado um nível por número de estudos limitado.

4.4 Valores preditivos e acurácia

Os valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e a acurácia dos exames dependem da prevalência da doença na população. Segundo o documento da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS)³⁸ a taxa de prevalência da hanseníase tem grande variabilidade nas regiões brasileiras, sendo o dado mais recente de 2018. As regiões brasileiras com maiores taxas de prevalência são as do Centro-Oeste (4,54/10 mil) e do Norte (3,34/10 mil) (Tabela 7).

Os estados que se destacam com taxas de prevalência muito superiores são Mato Grosso (15,52/10 mil) e Tocantins (12,81/10 mil).

Tabela 9 – Taxas de prevalência de hanseníase por 10 mil habitantes em 2018

Região	Taxa em 10 mil habitantes
Norte	3,34
Nordeste	2,15
Centro-Oeste	4,54
Sudeste	0,45
Sul	0,30
Brasil	1,48

Fonte: Brasil (2020).

Para a estimativa dos valores preditivos, adotaremos a taxa de prevalência do Brasil, da Região Centro-Oeste e do estado do Mato Grosso, que apresentam as maiores taxas de prevalência.

Tabela 10 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o Brasil dos exames para hanseníase multibacilar (taxa de prevalência de 1,48 por 10 mil)

Exame	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %
ELISA: PGL-1	86	97	0,42	100	97
ELISA: NDO-BSA	87	88	0,11	100	88
ELISA: LID-1	81	86	0,09	100	86
ELISA: NDO-LID	78	94	0,19	100	94
Fluxo lateral: NDO-LID	83	73	0,05	100	73
PCR: RLEP	78	99	1,14	100	99
qPCR-RLEP	100	89	0,13	100	89

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 11 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o Brasil dos exames para hanseníase paucibacilar (taxa de prevalência de 1,48 por 10 mil)

Exame	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %
ELISA: PGL-1	25	96	0,09	100	96
ELISA: NDO-BSA	42	88	0,05	100	88
ELISA: LID-1	23	86	0,02	100	86
ELISA: NDO-LID	26	94	0,06	100	94
Fluxo lateral: NDO-LID	32	73	0,02	100	73
PCR: RLEP	64	99	0,94	100	99
qPCR-RLEP	69	89	0,09	100	89

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 12 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para a Região Centro-Oeste dos exames para hanseníase multibacilar (taxa de prevalência de 4,54 por 10 mil)

Exame	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %
ELISA: PGL-1	86	97	1,29	100	97
ELISA: NDO-BSA	87	88	0,33	100	88
ELISA: LID-1	81	86	0,26	100	86
ELISA: NDO-LID	78	94	0,59	100	94
Fluxo lateral: NDO-LID	83	73	0,14	100	73
PCR: RLEP	78	99	3,42	100	99
qPCR-RLEP	100	89	0,41	100	89

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 13 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para a Região Centro-Oeste dos exames para hanseníase paucibacilar (taxa de prevalência de 4,54 por 10 mil)

Exame	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %
ELISA: PGL-1	25	96	0,28	100	96
ELISA: NDO-BSA	42	88	0,16	100	88
ELISA: LID-1	23	86	0,07	100	86
ELISA: NDO-LID	26	94	0,20	100	94
Fluxo lateral: NDO-LID	32	73	0,05	100	73
PCR: RLEP	64	99	2,82	100	99
qPCR-RLEP	69	89	0,28	100	89

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 14 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o estado do Mato Grosso dos exames para hanseníase multibacilar (taxa de prevalência de 15,52 por 10 mil)

Exame	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %
ELISA: PGL-1	86	97	4,27	100	97
ELISA: NDO-BSA	87	88	1,11	100	88
ELISA: LID-1	81	86	0,89	100	86
ELISA: NDO-LID	78	94	1,98	100	94
Fluxo lateral: NDO-LID	83	73	0,48	100	73
PCR: RLEP	78	99	10,81	100	99
qPCR-RLEP	100	89	1,39	100	89

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 15 – Estimativa dos valores preditivos e acurácia para o estado do Mato Grosso dos exames para hanseníase paucibacilar (taxa de prevalência de 15,52 por 10 mil)

Exame	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP %	VPN %	Acurácia %
ELISA: PGL-1	25	96	0,96	100	96
ELISA: NDO-BSA	42	88	0,54	100	88
ELISA: LID-1	23	86	0,25	100	86
ELISA: NDO-LID	26	94	0,67	100	94
Fluxo lateral: NDO-LID	32	73	0,18	100	73
PCR: RLEP	64	99	9,05	100	99
qPCR-RLEP	69	89	0,97	100	89

Fonte: Elaboração própria.

5 DISCUSSÃO

Apesar de a hanseníase ser uma doença antiga conhecida desde os tempos bíblicos, seu diagnóstico continua sendo um desafio devido à dificuldade do diagnóstico clínico e à impossibilidade de cultivo do bacilo *in vitro*. A hanseníase pode apresentar um período de incubação longo, de até dez anos, e apresenta um espectro complexo de formas clínicas. Na prática clínica, o diagnóstico é baseado principalmente na observação de sintomas e sinais clínicos e apoiado por análises como a baciloscopia por esfregaço de pele ou biópsia, o que requer profissionais treinados. A revisão mapeando o desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico mais eficiente é, portanto, crucial para o controle da doença.

Esta revisão observou que a pesquisa de novos exames para o diagnóstico de hanseníase abrange diversos tipos de testes e antígenos. Os estudos incluídos apresentavam baixa qualidade metodológica. Para o viés de seleção de pacientes, 92% (24/26) dos estudos incluídos eram do tipo caso-controle, o que normalmente superestima a acurácia dos exames. Dos dois estudos com desenho adequado transversais,^{19,21} apenas o estudo conduzido por Frade e colaboradores²¹ no Brasil apresentava alta qualidade metodológica.

A descrição do teste-índice foi adequada na maioria dos estudos, e apenas um²⁵ não descreveu de maneira reproduzível o teste. No entanto, verificou-se grande variabilidade nas técnicas e nos pontos de corte utilizados nos testes-índice que utilizaram o mesmo antígeno, evidenciando a necessidade de padronização.

Quanto à descrição do padrão de referência, 58% (15/26) não descreveram de maneira adequada e completa como foi realizado o exame clínico. Quanto ao fluxo do estudo e ao tempo entre a aplicação do teste-índice e a realização do padrão de referência, apenas um estudo¹⁹ não reportou de maneira adequada e foi classificado como incerto nesse quesito. Assim, toda evidência da acurácia dos exames laboratoriais para o diagnóstico de hanseníase foi considerada de baixa ou muito baixa qualidade.

O teste mais estudado foi o estudo sorológico pelo método ELISA com diferentes antígenos, o nativo PGL-1 e seus semissintéticos. De maneira geral, o teste ELISA apresentou relativa boa sensibilidade e especificidade para as formas multibacilares, (78% a 87% e 86% a 97%, respectivamente), resultado muito semelhante ao do PRC para essas formas (78% de sensibilidade e 99% de especificidade), mas o exame ELISA é menos invasivo e mais facilmente executável. No entanto, para as formas paucibacilares, que representam o maior desafio para o diagnóstico, a sensibilidade foi muito baixa (23% a 42%).

Para testes rápidos, apenas o exame de fluxo lateral com o antígeno NDO-LID apresentou número de estudos suficientes, com sensibilidade de 83%, para a forma multibacilar, e de 32%, para as formas paucibacilares, com especificidade para ambas as formas de 73%. Esse teste é comercialmente disponível no Brasil, fabricado pela empresa OrangeLife®, recentemente adquirida pela Chembio Diagnostics, Inc. Esse exame apresenta a vantagem de ser facilmente executado, com resultados imediatos, e apresenta baixo custo, sendo o único com algum potencial para ser utilizado para rastreamento populacional em larga escala em pacientes com risco da doença em áreas endêmicas, como o estudo de Frade e colaboradores.²¹

Nesse estudo de alta qualidade metodológica, transversal, de rastreamento em pacientes com qualquer sintoma ou contato com a doença, os autores observaram uma prevalência de 10,1% de hanseníase, no Distrito Federal, em 2014, sendo 88,6% de formas multibacilares. Para essas prevalências, o valor preditivo positivo (VPP) do exame rápido de fluxo com NDO-LID, para as formas multibacilares, seria de 26%, e o valor preditivo negativo (VPN) de 97%. Com a sensibilidade de 66% para essas formas, para cada 100 pacientes rastreados, o exame detectaria 6 pacientes com as formas multibacilares ainda não diagnosticados, que apresentam maior probabilidade de transmissão, perpetuando a disseminação da doença na comunidade.

O teste PCR com amostra de pele apresentou sensibilidade de 78%, para as formas multibacilares, e promissores 64%, para as formas paucibacilares, com especificidade de 99% para ambas. Foi o exame de melhor desempenho na acurácia para as formas paucibacilares, mas trata-se de um exame mais invasivo, tecnicamente mais complexo e com maior potencial de custo.

A maioria das análises apresentou alta heterogeneidade na metá-análise, o que pode ser explicado pelas diferentes diluições, pontos de corte e técnicas laboratoriais utilizadas, portanto é necessária uma padronização nesses procedimentos. A grande variabilidade nessas características e o número de estudos não possibilitaram uma análise mais aprofundada da heterogeneidade. Além disso, a heterogeneidade pode ter ocorrido devido ao inadequado desenho de estudo, ao número limitado da amostra da maioria das pesquisas incluídas e à falta de padronização dos controles sadios.

Esta revisão tem abrangência internacional, não apresentou restrição de linguagem ou data de publicação. Incluiu os estudos dos principais exames laboratoriais pesquisados e avaliou a qualidade metodológica. Infelizmente, muitos outros estudos precisaram ser excluídos por falta de informação suficiente para extração dos dados.

Os resultados desta revisão são reforçados por outras revisões sistemáticas com metanálise publicadas. Espinosa e colaboradores³⁹ publicaram, em 2018, resultados de revisão sistemática do teste imunológico ELISA para o diagnóstico de hanseníase com os antígenos PGL-1, NDO-BSA e LID-1. Apesar de apresentar critérios de inclusão de estudos diferentes, os resultados são semelhantes, com sensibilidade de 78% a 94%, para as formas multibacilares, e de 20% a 56%, para as formas paucibacilares, com especificidade de 97% a 99% para ambas.

Gurung e colaboradores,⁴⁰ em extensa revisão sistemática publicada em 2019, incluíram todos os métodos para o diagnóstico de hanseníase na avaliação. No entanto, os autores realizaram a síntese por tipo de exame com todas as formas da doença sem separação de forma multibacilar e paucibacilar, todos os tipos de contato (domiciliar ou não) e todos os tipos de antígeno. Assim, observaram, para o exame ELISA, uma sensibilidade de 63,8% e especificidade de 91%. Para o exame de fluxo lateral, a sensibilidade observada foi de 67,9% e especificidade de 86,7%. O exame de PCR apresentou sensibilidade de 75,3% e especificidade de 94,5%, enquanto o qPCR teve sensibilidade de 78,5% e especificidade de 89,3%. Os autores concluíram que, devido à grande heterogeneidade nos pontos de corte e dos antígenos utilizados, e em função das restrições na qualidade metodológica dos estudos, não é possível recomendar esses testes para o diagnóstico da hanseníase, pois os pacientes incluídos nos estudos avaliados não representam os pacientes que receberão esses testes na prática clínica.

De maneira semelhante, no mais recente *Protocolo Clínico para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Hanseníase* da OMS, publicado em 2017,⁴¹ recomenda-se basear o diagnóstico de hanseníase no exame clínico, com ou sem baciloscopia (evidência de qualidade muito baixa). O protocolo conclui que os testes ELISA e de fluxo lateral mostram baixa acurácia para hanseníase paucibacilar, e que, embora os testes baseados em PCR usando amostras de tecido mostrem maior sensibilidade e especificidade, eles seriam difíceis de realizar na maioria das situações de campo, carecem de padronização, não estão disponíveis comercialmente e requerem conhecimentos técnicos e laboratoriais, dificultando o acesso e a eficiência.

No entanto, em nosso meio, em áreas com maior prevalência de hanseníase e nos centros de referência de atendimento, a disponibilização do exame de PCR-RLEP de amostra de pele poderia auxiliar o diagnóstico de casos selecionados, em que a clínica e a baciloscopia são inconclusivas, pois apresentam a melhor sensibilidade para as formas paucibacilares.

Mais pesquisas na área do diagnóstico molecular baseado no PCR com amostras mais facilmente obtidas, como sangue, swab oral ou nasal, ou esfregaço de pele, podem apresentar avanço importante no diagnóstico laboratorial da hanseníase, assim como maior padronização dos exames para o diagnóstico precoce.

6 CONCLUSÕES

Implicações para a prática:

- Os estudos de acurácia dos exames laboratoriais para a hanseníase são, na grande maioria, de baixa qualidade metodológica e apresentam grande heterogeneidade.
- Para as formas multibacilares, as evidências de baixa qualidade indicam que o teste sorológico ELISA para o antígeno PGL-1 e seus semissintéticos apresentam acurácia adequada e semelhante ao exame molecular PCR com amostra de pele.
- Existe evidência de baixa qualidade de que o exame de melhor acurácia para o diagnóstico da forma paucibacilar da hanseníase é o exame PCR com amostra de pele.
- As evidências de baixa qualidade indicam que o único teste rápido com algum potencial para ser utilizado em rastreamento populacional de pessoas de risco em áreas endêmicas, principalmente para as formas multibacilares, é o de fluxo lateral com antígeno NDO-LID.
- O exame de PCR-RLEP de amostra de pele poderia auxiliar o diagnóstico de casos selecionados, em que a clínica e a baciloscopia são inconclusivas, pois apresentam a melhor sensibilidade para as formas paucibacilares.

Implicações para a pesquisa:

São necessários mais estudos com metodologia adequada e procedimentos padronizados para determinar a acurácia dos exames laboratoriais que auxiliem o diagnóstico precoce de hanseníase.

REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Control of Neglected Tropical Diseases. **Global Leprosy Strategy 2016-2020**: Accelerating Towards a Leprosy-free World. New Delhi: WHO, 2016.
2. REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. **Medecine et Maladies Infectieuses**, Paris, v. 45, n. 9, p. 383-393, Sep. 2015.
3. OLIVEIRA, A. C. *et al.* Crucial role for T cell-intrinsic IL-18R-MyD88 signaling in cognate immune response to intracellular parasite infection. **eLife**, Cambridge, v. 6, n. pii, p. e30883, 12 Sep. 2017.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**. Genève: WHO, 2018. Regional Office for South-East Asia. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>. Acesso em: 11 nov. 2021.
5. AKPOLAT, N.; AKKUŞ, A.; KAYNAK, E. **An Update on the Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Leprosy**. 2019. DOI 10.5772/intechopen.80557. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/64425>. Acesso em: 11 nov. 2021.
6. LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects—part 2. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 389-401, 2014 May/Jun. 2014.
7. LIMA, M. I. S. *et al.* **Molecular and Biotechnological Approaches in the Diagnosis of Leprosy**. 2019. DOI 10.5772/intechopen.75506. Disponível em: https://pdfs.semanticscholar.org/5189/dc8aabf152d0d137f62682e196b9dd39eab3.pdf?_ga=2.77348245.105795589.1636658852-1074207677.1618492573. Acesso em: 11 nov. 2021.
8. WHITING, P. F. *et al.* QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 155, n. 8, p. 529-536, 18 Oct. 2011.
9. REVIEW MANAGER (REVMAN). **Computer Program. Version 5.3**. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

10. ZAMORA, J. *et al.* Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. **BMC Medical Research Methodology**, London, v. 6, p. 31, 12 Jul. 2006.
11. REITSMA, J. B. *et al.* Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. **Journal of clinical epidemiology**, Oxford, v. 58, p. 982-990, 2005.
12. BRITTON, W. J.; GARSIA, R. J.; BASTEN, A. The serological response to the phenolic glycolipid of *Mycobacterium leprae* in Australian and Nepali leprosy patients. **Australian and New Zealand Journal of Medicine**, Sidney, v. 17, n. 6, p. 568-573, 1987.
13. PRAPUTPITTAYA, K. *et al.* Comparison of IgM, IgG and IgA responses to *M.leprae* specific antigens in leprosy. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Bangkok, v. 8, n. 1, p. 19-25, 1990.
14. ROCHE, P. W. *et al.* Operational value of serological measurements in multibacillary leprosy patients: clinical and bacteriological correlates of antibody responses. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 58, n. 3, p. 480-490, 1990.
15. ROCHE, P. W. *et al.* Antibody responses to the 18-kDa protein of *Mycobacterium leprae* in leprosy and tuberculosis patients. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 60, n. 2, p. 201-207, 1992.
16. SAAD, M. H. *et al.* IgM immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from *Mycobacterium leprae* in sera of leprosy patients and their contacts. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p.191-194, 1990.
17. TRICCAS, J. A.; ROCHE, P. W.; BRITTON, W. J. Specific serological diagnosis of leprosy with a recombinant *Mycobacterium leprae* protein purified from a rapidly growing mycobacterial host. **Journal of clinical microbiology**, Washington, DC, v. 36, n. 8, p. 2363-2365, 1998.
18. WU, Q. X. *et al.* Rapid serodiagnosis for leprosy—a preliminary study on latex agglutination test. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 58, n. 2, p. 328-333, 1990.

19. CELLONA, R. V. *et al.* Cross-sectional assessment of ELISA reactivity in leprosy patients, contacts, and normal population using the semisynthetic antigen natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in Cebu, The Philippines. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 61, n. 2, p. 192-198, 1993.
20. CHEN, X. *et al.* Evaluation of antigen-specific immune responses for leprosy diagnosis in a hyperendemic area in China. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 9, p. e0006777, 2018. DOI 10.1371/journal.pntd.0006777. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006777>. Acesso em: 11 nov. 2021.
21. FRADE, M. A. *et al.* Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 2, p. e0005375, 2017. DOI 10.1371/journal.pntd.0005375. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/bc7e0070-64f3-412e-8c34-38b33cb15831/002921077.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2021.
22. WEN, Y. *et al.* Whole-blood nested-PCR amplification of *M. leprae*-specific DNA for early diagnosis of leprosy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 88, n. 5, p. 918-922, 2013.
23. WEN, Y. *et al.* Evaluation of novel tools to facilitate the detection and characterization of leprosy patients in China. **BioMed Research International**, New York, v. 2014, p. 371828, 2014. DOI 10.1155/2014/371828. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/371828/>. Acesso em: 11 nov. 2021.
24. WU, Q. *et al.* A study on a possibility of predicting early relapse in leprosy using a ND-O-BSA based ELISA. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield. v. 70, n. 1, p. 1-8, 2002.
25. AMORIM, F. M. *et al.* Identifying Leprosy and Those at Risk of Developing Leprosy by Detection of Antibodies against LID-1 and LID-ND0. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 9, p. e0004934, 2016. DOI 10.1371/journal.pntd.0004934. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658042/>. Acesso em: 11 nov. 2021.
26. FREITAS, A. A. *et al.* Application of *Mycobacterium Leprae*-specific cellular and serological tests for the differential diagnosis of leprosy from confounding dermatoses. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 86, n. 2, p. 163-168, 2016.

27. HUNGRIA, E. M. *et al.* Antigen-specific secretion of IFN γ and CXCL10 in whole blood assay detects *Mycobacterium leprae* infection but does not discriminate asymptomatic infection from symptomatic leprosy. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 87, n. 4, p. 328-334, 2017.
28. DUTHIE, M. S. *et al.* Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 52, n. 2, p. 613-619, 2014.
29. LETURIONDO, A. L. *et al.* Performance of serological tests PGL1 and NDO-LID in the diagnosis of leprosy in a reference Center in Brazil. **BMC Infectious Disease**, London, v. 19, n. 1, p. 22, 2019. DOI 10.1186/s12879-018-3653-0. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3653-0>. Acesso em: 11 nov. 2021.
30. CARDOSO, L. P. V. *et al.* Development of a quantitative rapid diagnostic test for multibacillary leprosy using smart phone technology. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 13, p. 497, 2013. DOI 10.1186/1471-2334-13-497. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-497>. Acesso em: 11 nov. 2021.
31. BANERJEE, S. *et al.* Development and application of a new efficient and sensitive multiplex polymerase chain reaction (PCR) in diagnosis of leprosy. **Journal of the Indian Medical Association**, Calcutta, v. 106, n. 7, p. 436-440, 2008.
32. CHAITANYA, V. S. *et al.* Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy. **International Journal of Mycobacteriology**, Amsterdam, v. 6, n. 1, p.1-8, 2017.
33. GOULART, I. M. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin lesions of leprosy patients by PCR may be affected by amplicon size. **Archives for Dermatological Research**, Berlin, v. 299, n. 5-6, p. 267-271, 2007.
34. MARTINEZ, N. A. *et al.* Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. **PloS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 10, p. e1354, 2011. DOI 10.1371/journal.pntd.0001354. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001354>. Acesso em: 11 nov. 2021.

35. NAAZ, F. *et al.* Use of RLEP-PCR as a Molecular Tool and Definitive Laboratory Test from Skin Smear Scrapings for Early Diagnosis of Leprosy in Field Situations. **Indian journal of leprosy**, New Delhi, v. 88, p. 199-207, 2016.
36. VEDITHI, S. C. *et al.* Mycobacterium leprae specific genomic target in the promoter region of probable 4-alpha-glucanotransferase (ML1545) gene with potential sensitivity for polymerase chain reaction based diagnosis of leprosy. **International Journal of Mycobacteriology**, Amsterdam, v. 5, n. 2, p. 135-141, 2016.
37. YAN, W. *et al.* Application of RLEP real-time PCR for detection of M. leprae DNA in paraffin-embedded skin biopsy specimens for diagnosis of paucibacillary leprosy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 90, n. 3, p. 524-529, 2014.
38. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HANSENÍASE 2020**. Brasília, DF: MS, 2020. Número especial. Disponível em: www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniase-2020. Acesso em: 11 nov. 2021.
39. ESPINOSA, O. A. *et al.* Accuracy of Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) in Detecting Antibodies against Mycobacterium leprae in Leprosy Patients: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology**, Oakville, v. 2018, p. 9828023, 25 Nov. 2018. DOI 10.1155/2018/9828023. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2018/9828023/>. Acesso em: 3 out. 2021.
40. GURUNG, P. *et al.* Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, Oxford, v. 25, n. 11, p.1315-1327, 2019.
41. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**. New Delhi: WHO, 2017. Regional Office for South-East Asia; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf?ua=1>. Acesso: 11 nov. 2021

APÊNDICE

Quadro 1 – Estudos excluídos

Estudo	Motivo de exclusão
Brasil ¹	Falta de dados
Bührer ²	Não preenche critério de inclusão
Cardona-Castro ³	Apenas contatos domiciliares
Chanteau ⁴	Não separa formas da doença
Chanteau ⁵	Não preenche critério de inclusão
Cisse ⁶	Falta de dados
Desforgues ⁷	Apenas contatos domiciliares
Dhandayuthapani ⁸	Falta de dados
Duthie ⁹	Não separa formas da doença
Elbeialy ¹⁰	Apenas contatos domiciliares
Fabri ¹¹	
Gama ¹²	Apenas contatos domiciliares
Hatta ¹³	Não preenche critério de inclusão
Hungria ¹⁴	Não preenche critério de inclusão
Ji ¹⁵	Não preenche critério de inclusão
Kai ¹⁶	Falta de dados
Kamal ¹⁷	Não preenche critério de inclusão
Kampirapap ¹⁸	Não preenche critério de inclusão
Kanchana ¹⁹	Apenas contatos domiciliares
Kumar ²⁰	Controles não adequados
Laferte ²¹	Não preenche critério de inclusão
Lefford ²²	Falta de dados

continua

conclusão

Estudo	Motivo de exclusão
Limeira ²³	Apenas contatos domiciliares
Lobato ²⁴	Apenas contatos domiciliares
Macedo ²⁵	
Marçal ²⁶	Falta de dados
Martinez ²⁷	
Moura ²⁸	Não preenche critério de inclusão
Muñoz ²⁹	Falta de dados
Nsanze ³⁰	Não preenche critério de inclusão
Patrocínio ³¹	Apenas contatos domiciliares
Petchclai ³²	Não preenche critério de inclusão
Silva ³³	Não separa formas da doença
Silvestre ³⁴	Apenas contatos domiciliares
Singh ³⁵	Apenas contatos domiciliares
Sinha ³⁶	Apenas contatos domiciliares
Soebono ³⁷	Apenas contatos domiciliares
Souza ³⁸	
Thawani ³⁹	Não preenche critério de inclusão
Torres ⁴⁰	
van der Vliet ⁴¹	Não preenche critério de inclusão
Wang ⁴²	Apenas contatos domiciliares
Williams ⁴³	Não preenche critério de inclusão
Wu ⁴⁴	Falta de dados
Wu ⁴⁵	Mesma amostra que Wu 1990
Yoon ⁴⁶	Falta de dados

Fonte: Elaboração própria.

Referências dos estudos excluídos

1. BRASIL, M. T. L. R. F. *et al.* Estudo da sensibilidade e especificidade do teste elisa anti pgl-1 no estado de São Paulo. **Hansenologia Internationalis**, São Paulo, v. 22, p. 35-43, 1997.
2. BÜHRER, S. S. *et al.* A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 58, n. 2, p. 133-136, Feb.1998.
3. CARDONA-CASTRO, N. *et al.* Survey to identify *Mycobacterium leprae*-infected household contacts of patients from prevalent regions of leprosy in Colombia. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 103, p. 332-336, 2008.
4. CHANTEAU, S. *et al.* Comparison of synthetic antigens for detecting antibodies to phenolic glycolipid I in patients with leprosy and their household contacts. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 157, p. 770-776, 1988.
5. CHANTEAU, S. *et al.* Evaluation of gelatin particle agglutination assay for the detection of anti-PGLI antibodies. Comparison with ELISA method and applicability on a large scale study using blood collected on filter paper. **Leprosy Review**, London, v. 62, n. 3. p. 2550261, Sep. 1991.
6. CISSE, M. F. *et al.* [Evaluation of ELISA using A60 antigen from *Mycobacterium bovis* BCG: specific IGG and IGM in mycobacterial infections]. **Annales de Biologie Clinique**, Paris, v. 48, p. 369-373, 1990.
7. DESFORGES, S. *et al.* Specific anti-M. leprae PGL-1 antibodies and Mitsuda reactions in the management of household contacts in New Caledonia. International **Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 57, p. 794-800, 1989.
8. DHANDAYUTHAPANI, S. *et al.* Use of eluates of filter paper blood spots in ELISA for the serodiagnosis of leprosy. **Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 89, p. 150-157, 1989.
9. DUTHIE, M. S. *et al.* Comparative evaluation of antibody detection tests to facilitate the diagnosis of multibacillary leprosy. **Applied microbiology and biotechnology**, Berlin, v.100, p. 3267-3275, 2016.
10. ELBEIALY, A. *et al.* Antiphospholipid antibodies in leprotic patients: a correlation with disease manifestations. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Piza, v.18, 492-494, 2000.

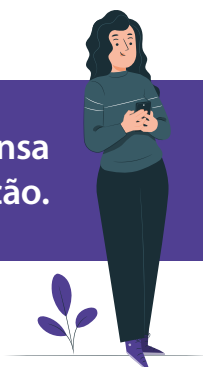
11. FABRI, A. da C. O. C. *et al.* Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, p. 218, 2015. DOI 10.1186/s12879-015-0962-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26021317/>. Acesso em: 3 nov. 2021.
12. GAMA, R. S. *et al.* A novel integrated molecular and serological analysis method to predict new cases of leprosy amongst household contacts. **PloS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 13, n. 6, p. e0007400, 2019. DOI 10.1371/journal.pntd.0007400. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181059/>. Acesso em: 3 nov. 2021.
13. HATTA, M. *et al.* Detection of serum antibodies to *M. leprae* major membrane protein-II in leprosy patients from Indonesia. **Leprosy Review**, London, v. 80, p. 402-409, 2009.
14. HUNGRIA, E. M. *et al.* Seroreactivity to new *Mycobacterium leprae* protein antigens in different leprosy-endemic regions in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, p. 104-111, 2012. Supl. 1.
15. JI, B. H. *et al.* The sensitivity and specificity of fluorescent leprosy antibody absorption (FLA-ABS) test for detecting subclinical infection with *Mycobacterium leprae*. **Leprosy Review**, London, v. 55, p. 327-335, 1984.
16. KAI, M. *et al.* Serological diagnosis of leprosy in patients in vietnam by enzyme-linked immunosorbent assay with *Mycobacterium leprae*-derived major membrane protein II. **Clinical Vaccine Immunology**, Washington, DC, v.15, n. 12, p. 1755-1759, 2008.
17. KAMAL, R. *et al.* Evaluation of diagnostic role of in situ PCR on slit-skin smears in pediatric leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, New Delhi, v. 82, n. 4, p.195-200, 2010.
18. KAMPIRAPAP, K. *Mycobacterium leprae* particle agglutination in diagnosis and monitoring of treatment of leprosy. **Journal of the Medical Association of Thailand**, Bangkok, v. 82, p. 1020-1024, 1999.
19. KANCHANA, M. V. *et al.* An appraisal of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and serum antibody competition test (SACT) in leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, New Delhi, v. 64, p. 42-50, 1992.
20. KUMAR, B.; SINHA, R.; SEHGAL, S. High incidence of IgG antibodies to phenolic glycolipid in non-leprosy patients in India. **Journal of dermatology**, Tokyo, v. 25, p. 238-241, 1998.

21. LAFERTE, J. *et al.* [Ultramicro-ELISA for the detection of IgM antibodies anti *M. leprae*]. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, p. 491-495, 1991.
22. LEFFORD, M. J.; HUNEGNAW, M.; SIWIK, E. The value of IgM antibodies to PGL-I in the diagnosis of leprosy. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 59, p. 432-440, 1991.
23. LIMEIRA, O. M. *et al.* Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. S0036, 2013. DOI 10.1590/S0036-46652013000300006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimts/a/sbvPmVzmHCVbCGQ67TCmpMm/?lang=en>. Acesso em: 11 nov. 2021.
24. LOBATO, J. *et al.* Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. **Leprosy Review**, London, v. 82, p. 389-401, 2011.
25. MACEDO, A. C. de. *et al.* Serum anti-phenolic glycolipid-1 IgA correlates to IgM isotype in leprosy patients: a possible candidate for seroepidemiological surveys? **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, New York, v. 32, n. 3, p. e22276, 2018. DOI 10.1002/jcla.22276. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.22276>. Acesso em 3 nov. 2021.
26. MARÇAL, P. H. F. *et al.* Utility of immunoglobulin isotypes against LID-1 and NDO-LID for, particularly IgG1, confirming the diagnosis of multibacillary leprosy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 5, p. e170467, 2018. DOI 10.1590/0074-02760170467. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29513821/>. Acesso em: 3 nov. 2021.
27. MARTINEZ, A. N. *et al.* Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. **Journal of Immunological Methods**, Amsterdam, v. 44, p. 3154-3159, 2006.
28. MOURA, R. S. *et al.* Evaluation of a rapid serological test for leprosy classification using human serum albumin as the antigen carrier. **Journal of Immunological Methods**, Amsterdam, v. 412, p. 35-41, 2014.

29. MUÑOZ, M. *et al.* Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Either Natural Octyl Disaccharide-Leprosy IDRI Diagnostic or Phenolic Glycolipid-I Antigens for the Detection of Leprosy Patients in Colombia. **American journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 98, n. 1, p. 274-277, Jan. 2018.
30. NSANZE, H. *et al.* Serodiagnosis of tuberculosis and leprosy by enzyme immunoassay. **Clinical microbiology and infection**, Paris, v. 3, p. 236-239, 1997.
31. PATROCÍNIO, L. G. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* in nasal mucosa biopsies by the polymerase chain reaction. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 44, p. 311-316, 2005.
32. PETCHCLAI, B. *et al.* A passive hemagglutination test for leprosy using a synthetic disaccharide antigen. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 56, p. 255-258, 1988.
33. SILVA, R. C. de. *et al.* The result patterns of ML flow and ELISA (PGL-I) serologic tests in leprosy-endemic and non-endemic areas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, DF, v. 41, p. 19-22, 2008.
34. SILVESTRE, M. P. S. A.; ARAÚJO, A. B.; BARRETO, G. F. Sensibilidade do teste ELISA anti-PGL-1 com dois antígenos sintéticos derivados do PGL-1 do *Mycobacterium leprae*. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 3, n. 4, p. 9-16, 2012.
35. SINGH, N. B.; CHOUDHARY, A.; BHATNAGAR, S. Detection of *M. leprae*-specific antigens with dot-ELISA in urine and nasal samples from leprosy patients. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 59, n. 3, p. 398-404, 1991.
36. SINHA, S. *et al.* Utility of serodiagnostic tests for leprosy: a study in an endemic population in South India. **Leprosy Review**, London, v. 75, n. 3, p. 266-273, 2004.
37. SOEBONO, H.; KLATSER, P. R. A seroepidemiological study of leprosy in high- and low-endemic Indonesian villages. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 59, p. 416-425, 1991.
38. SOUZA, M. M. de. *et al.* Utility of recombinant proteins LID-1 and PADL in screening for *Mycobacterium leprae* infection and leprosy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 108, p. 495-501, 2014.

39. THAWANI, G.; MUKHERJEE, A.; BHATIA, V. N. Evaluation of modified leproagglutination as screening test for leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, New Delhi, v. 66, p. 315-320, 1994.
40. TORRES, P. *et al.* Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. **Leprosy Review**, London, v. 74, n. 1, p. 18-30, Mac. 2003.
41. VAN DER VLIET G. M.; Wit, M. Y. de; KLATSER, P. R. A simple colorimetric assay for detection of amplified *Mycobacterium leprae* DNA. **Molecular and Cellular Probes**, London, v. 7, p. 61-66, 1993.
42. WANG, H. *et al.* Detection of antibodies to both *M. leprae* PGL-I and MMP-II to recognize leprosy patients at an early stage of disease progression. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 83, n. 3, p. 274–277, 2015.
43. WILLIAMS, D. L. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* and the potential for monitoring antileprosy drug therapy directly from skin biopsies by PCR. **Molecular and Cellular Probes**, London, v. 6, p. 401-410, 1992.
44. WU, Q. X. *et al.* Determination of antibodies in dried blood from earlobes of leprosy patients by enzyme-linked immunosorbent assay—a preliminary report. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 53, p. 565-570 1985.
45. WU, Q. X.; YE, G. Y.; LI, X. Y. Serological activity of natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in sera from patients with leprosy, tuberculosis, and normal controls. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 56, p. 50-55, 1988.
46. YOON, K. H. *et al.* Evaluation of polymerase chain reaction amplification of *Mycobacterium lepra* specific repetitive sequence in biopsy specimens from leprosy patients. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 31, p. 895-899, 1993.

Conte-nos o que pensa
sobre esta publicação.



CLIQUE AQUI
e responda a pesquisa

DISQUE **136**
SAÚDE

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal