

TESTES MOLECULARES PARA CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA DO VÍRUS DA HEPATITE C: UMA ABORDAGEM ACERCA DOS GASTOS PARA O SISTEMA DE SAÚDE BRASILEIRO

Ione Ayala Gualandi de OLIVEIRA¹, Margareth Crisóstomo PORTELA² & Claudia Cristina de Aguiar PEREIRA²

¹Centro Universitário Serra dos Órgãos, Faculdade de Farmácia, Rio de Janeiro, Brasil.

²Escola Nacional de Saúde Pública, Departamento de Planejamento e Administração em Saúde, Rio de Janeiro, Brasil.

*Autor para correspondência: ionegualandi@yahoo.com.br

RESUMO

A hepatite C é um grave problema de saúde pública, afetando cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo, com morbidade e mortalidade consideráveis. O diagnóstico clínico é acidental, considerando que a infecção é frequentemente assintomática. O diagnóstico laboratorial é fundamental para estabelecer a doença ativa. Existem diferentes testes disponíveis para a confirmação diagnóstica do vírus, entre eles técnicas sorológicas e moleculares. O objetivo desta pesquisa foi apresentar as diferentes modalidades técnicas moleculares hoje disponíveis para a confirmação da doença, considerando suas acurácias e preços diferentes. Foram construídos algoritmos para a simulação de cenários realizadas simulações a partir dos dados de acurácia das tecnologias e dos preços das mesmas para o sistema de saúde brasileiro. O estudo evidenciou que os testes moleculares quantitativos, apesar de mais dispendiosos, podem ser uma alternativa menos custosa, considerando o manuseio do paciente no que tange ao diagnóstico laboratorial, resultando numa alternativa de importância para os gestores na incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde brasileiro.

Palavras chave: hepatite C, testes moleculares, gastos

ABSTRACT

Hepatitis C is a serious public health problem, affecting approximately 170 million people worldwide, with substantial morbidity and mortality. The clinical diagnosis is accidental, whereas the infection is often asymptomatic. The laboratory diagnosis is critical to establish active disease. There are different tests available for diagnostic confirmation of the virus, including serological and molecular techniques. The objective of this research was to present the different modalities available today molecular techniques for confirmation of the disease, considering its accuracy and different prices. We were built algorithms for the simulation of scenarios performed simulations from the data accuracy of technologies and of the prices of the same to the Brazilian health care system. The study showed that the quantitative molecular tests, although more expensive, can be a less costly alternative, considering the handling of patient with regard to laboratory diagnosis, resulting in a choice of importance to managers in the incorporation of new technologies in the Canadian health system.

Keywords: hepatitis C, molecular tests, expenditures

1 - Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a maior causa de doenças que afetam o fígado em todo o mundo, apresentando morbidade e mortalidade substanciais (SHEPARD *et al.*, 2005). O HCV é responsável por cerca de 90% dos casos de hepatite crônica e 25% dos casos eventuais de hepatite aguda. A hepatite C crônica é um emergente problema de saúde pública (SROCZYNSKI *et al.*, 2010). Estima-se que, em todo o mundo, existam cerca de 130 a 170 milhões de pessoas infectadas com o vírus da hepatite C, isto é, uma prevalência mundial de cerca de 2,2% a 3% (LAVANCHY, 2011) e uma população de cerca de 3,2 milhões de pessoas apresentando a infecção crônica nos Estados Unidos (CDC, 2010). Dados estimam que a prevalência no Brasil esteja entre 1% e 1,9% (MARTINS *et al.*, 2011; SHEPARD *et al.*, 2005).

A evolução clínica da doença costuma ser assintomática até fases mais avançadas de doença hepática (FOCCACIA, 2007). Menos de 20% dos infectados apresentam a doença aguda. Grande parte dos infectados - de 75% a 85% -, são portadores crônicos do vírus e evoluem para quadros mais severos como cirrose e hepatocarcinoma (HARTWELL *et al.*, 2011; COURA, 2005). O HCV possui seis diferentes genótipos e múltiplos subtipos (SIAMMONDS *et al.*, 2004). A existência de *quasiespecies* e a alta capacidade mutagênica do vírus favorecem o escape à resposta imunológica do paciente (STRAUSS, 2001). O diagnóstico em geral é incidental, realizado durante triagem sorológica em doadores de sangue ou para investigação da causa do aumento da atividade enzimática das aminotransferases (FOCCACIA, 2007).

A contaminação é principalmente por meio de sangue contaminado, com menor risco a partir de secreções orgânicas. Dentre os principais grupos de risco estão: receptores de sangue e hemoderivados, usuários de drogas ilícitas, pacientes que realizam diálise, profissionais de saúde, pacientes transplantados, recém-nascidos de mães HCV positivas, vida sexual promíscua, pacientes submetidos a procedimentos médicos, odontológicos e cosméticos com material cortante não devidamente esterilizado e pacientes HIV positivos (CDC, 2010; FOCCACIA, 2007; HAGAN *et al.*, 2001; STRAUSS, 2001).

No Brasil, desde 1993, há obrigatoriedade de realização dos testes sorológicos anti - HCV em candidatos a doadores de sangue (STRAUSS, 2001; BRASIL, 1993). Atualmente não há disponibilidade de vacina contra o HCV (CDC, 2010). Para diagnóstico laboratorial, existem testes que permitem a detecção de anticorpos - como as técnicas de ELISA e *immunoblotting* - e testes para a detecção qualitativa e quantitativa do RNA do HCV. Ademais, tornou-se possível determinar o genótipo do HCV (BRANDÃO *et al.*, 2001). Testes de genotipagem são realizados com o objetivo de conhecer o genótipo viral e estabelecer e orientar a melhor conduta terapêutica, dado que alguns genótipos respondem de forma diferenciada aos tratamentos farmacológicos disponíveis (HARTWELL *et al.*, 2011). Enfim, cada uma destas técnicas possui um valor específico no diagnóstico, no acompanhamento e progressão da doença, além de auxiliar na escolha da melhor opção terapêutica. Diversas instituições internacionais, como o do CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) e a EASL (*European Association for the Study of the Liver*), assim como o Ministério da Saúde no Brasil, sugerem o uso desses testes para detecção e confirmação do HCV. Cada uma destas diferentes técnicas possuem um momento de aplicação no processo de cuidado ao paciente. Considerando os testes moleculares, os testes qualitativos eram utilizados principalmente para confirmação do diagnóstico em indivíduos previamente soropositivos para HCV, enquanto que as técnicas quantitativas eram utilizadas posteriormente para quantificação viral, no intuito de predição do prognóstico e evolução clínica da doença, considerando a terapia antiviral (BALLARDINI *et al.*, 1997). No entanto, novas diretrizes nacionais e internacionais orientam a utilização de testes quantitativos, como o PCR em

tempo real, para a detecção e também quantificação viral, de tal forma que tais testes podem ser agora utilizados para confirmação diagnóstica e também para quantificação viral no mesmo momento (*EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER*, 2011).

Considerando tal mudança no protocolo de cuidado, o artigo aqui desenvolvido estima os gastos do SUS para a confirmação do diagnóstico do HCV considerando técnicas qualitativas, anteriormente indicadas para confirmação diagnóstica do HCV e métodos laboratoriais quantitativos para esta mesma modalidade de cuidado, considerando indivíduos previamente soropositivos para HCV em teste de rastreamento.

2 - Material e Métodos

Para a estimativa de tais gastos com a confirmação diagnóstica do HCV, utilizou-se uma população hipotética que realizaria a confirmação do teste por técnicas moleculares quantitativas e outra que realizaria a mesma por técnicas qualitativas, a fim de se determinar os gastos dispendidos pelo SUS neste cuidado ao paciente.

Para tanto, optou-se por obter uma estimativa dos gastos pelo SUS, utilizando os valores de reembolso de cada modalidade geral de teste presente na tabela de reembolsos e algoritmos que sinalizam as duas possibilidades de confirmação diagnóstica existentes (teste quantitativo e teste qualitativo). Portanto, é importante ressaltar que esta análise de cenário não contempla exatamente custos e, sim uma estimativa de gastos que foram obtidos a partir dos valores de reembolso do SUS para os testes.

Como este estudo não contempla as efetividades de todas as modalidades técnicas usadas para a confirmação diagnóstica, diferentes cenários foram propostos a fim de estabelecer uma estimativa de gastos pelo SUS. Para levantamento dos gastos oriundos da utilização de uma determinada modalidade de teste para a confirmação diagnóstica do HCV, foi utilizado o SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), disponível em <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>.

Considerou-se uma população hipotética de 1000 soropositivos, onde existem 750 pacientes doentes, levando-se em conta que em situações/população de baixo risco pode-se esperar que cerca de 25% dos ELISA positivos sejam falsos positivos e 75% sejam verdadeiros positivos¹³. O uso dos testes diagnósticos, por sua vez, contemplou dois algoritmos possíveis:

- Algoritmo A – após a detecção sorológica, **confirmação com teste qualitativo** e subsequente aplicação do teste quantitativo e genotipagem para subsidiar tratamento, em 80% dos pacientes confirmados positivos e elegíveis a recebê-lo.
- Algoritmo B – após a detecção sorológica, **confirmação com teste quantitativo** e posterior aplicação de genotipagem em 80% dos pacientes confirmados positivos e elegíveis a receber tratamento.

Três cenários foram contemplados: no cenário 1, assumiu-se 100% de especificidade e 100% de sensibilidade, tanto para o teste qualitativo como para o teste quantitativo; no cenário 2, considerou-se 100% de sensibilidade e especificidade para o teste qualitativo e 90% de sensibilidade e 100% de especificidade para o teste quantitativo; e no cenário 3, assumiu-se 90% de sensibilidade e 100% de especificidade para o teste qualitativo e 100% de sensibilidade e especificidade para o teste quantitativo.

3 - Resultados

Estimativa dos gastos a partir do uso de diferentes modalidades técnicas para confirmação diagnóstica

Os gastos oriundos da utilização dos testes sorológicos (*screening*) – desconsiderando os testes rápidos - e dos testes moleculares envolvidos diretamente com o diagnóstico laboratorial da hepatite C (de acordo com a tabela de honorários do SUS) são apresentados na Tabela 3. Vale ressaltar, já neste momento, que os valores pagos pelo sistema de saúde brasileiro desconsideram as diferentes tecnologias que cada modalidade de teste – seja sorológico ou molecular – apresenta, ou seja, o valor pago pela natureza do teste independe de qual teste qualitativo, quantitativo, de genotipagem ou sorológico está sendo utilizado na rotina laboratorial.

Tabela 3. Valores de reembolsos do SUS para os testes sorológicos e moleculares relacionados com o diagnóstico laboratorial da hepatite C

Tipo de Teste	Custos (R\$)
Teste sorológico	18,55
Teste qualitativo	96,00
Teste quantitativo	168,48
Teste de genotipagem	298,48

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (disponível em <http://www.datasus.com.br>)

A modalidade de teste mais dispendiosa (considerando os gastos) para o SUS é o teste de genotipagem, teste não relacionado diretamente com a confirmação do diagnóstico do HCV. No entanto, sua execução é obrigatória, caso o paciente seja eleito para o tratamento farmacológico (BRASIL, 2011).

No entanto, para efetuar a análise de cenários, seria necessária a obtenção de dados de acurácia dos diferentes testes, parâmetros acerca da prevalência da doença na população brasileira, além de dados relativos à forma de apresentação clínica da doença - visto que uma série de características deve estar presente para o paciente ser eleito ou não para o tratamento - a fim de determinar quantos pacientes seriam, de fato, considerados por cada algoritmo após a confirmação diagnóstica, o que torna a análise complexa neste presente estudo.

Como não há dados suficientes para estimar com mais precisão os verdadeiros doentes e não doentes, bem como o número exato de doentes encaminhados para tratamento e que realizarão outros testes moleculares, A Tabela 4 apresenta possíveis cenários a fim de fornecer algum subsídio para a gestão e o planejamento acerca do cuidado ao paciente portador do vírus C no âmbito das tecnologias diagnósticas desempenhadas no laboratório clínico.

Tabela 4. Cenários apresentando os gastos dispendidos pelo SUS para diferentes algoritmos de confirmação diagnóstica.

Teste	Cenário 1		Cenário 2		Cenário 3	
	Algoritmo A (R\$)	Algoritmo B (R\$)	Algoritmo A (R\$)	Algoritmo B (R\$)	Algoritmo A (R\$)	Algoritmo B (R\$)
Testesoroológico (1000)	18.550,00	18.550,00	18.550,00	18.550,00	18.550,00	18.550,00
Testequantitativo	101.088,00	168.480,00	101.088,00	168.480,00	90.979,20	168.480,00
Testequalitativo	96.000,00	0,00	96.000,00	0,00	96.000,00	0,00
Teste de genotipagem	179.088,00	179.088,00	179.088,00	161.179,20	161.179,20	179.088,00
Gasto total	394.726,00	366.118,00	394.726,00	348.209,20	366.708,40	366.118,00

No cenário 1, as tecnologias quantitativas e qualitativas apresentam mesma sensibilidade (100%) e especificidade (100%). No cenário 2, as técnicas qualitativas possuem sensibilidade e especificidade de 100%, enquanto que as técnicas quantitativas apresentam 90% de sensibilidade e 100% de especificidade. No cenário 3, as tecnologias quantitativas apresentam 100% de sensibilidade e especificidade, enquanto que os testes qualitativos apresentam 90% de sensibilidade e 100% de especificidade. Para todos os cenários, partiu-se de uma população arbitrária de 1000 soropositivos, onde existem cerca de 750 doentes, dos quais 600 são eleitos para tratamento e necessitam realizar outros testes.

O cenário 1 considera que os testes qualitativos e quantitativos possuem mesma acurácia e conseguem detectar adequadamente os 750 pacientes arbitrariamente doentes. Como foi adotado, de forma hipotética, que dos 750 infectados, 600 foram eleitos para tratamento, o algoritmo A necessitou desempenhar o teste quantitativo e de genotipagem para 600 doentes, tornando o algoritmo A mais dispendioso. Em relação ao algoritmo A, o algoritmo B implicou em uma redução de R\$ 28.608 nos gastos totais.

O cenário 2 considera os testes qualitativos capazes de detectar todos os verdadeiramente doentes e não doentes, enquanto que os testes quantitativos possuem menor acurácia (neste caso, mais uma vez, arbitrariamente, iremos considerar que o teste quantitativo possui 90% de sensibilidade e 100% de especificidade). Assim, assumiu-se que o teste quantitativo foi capaz de detectar 675 dos 750 verdadeiramente doentes. Dos 675 detectados, considerou-se que 540 eram elegíveis para tratamento. O algoritmo B manteve-se como alternativa menos dispendiosa do que o algoritmo A. No entanto, indivíduos doentes não foram detectados adequadamente, apresentando-se como falso-negativos, passíveis de repercussões na evolução da doença e contaminação de outros indivíduos.

O cenário 3 considera as tecnologias quantitativas capazes de detectar adequadamente os verdadeiros doentes e não doentes, enquanto que os testes qualitativos apresentam sensibilidade de 90% e especificidade de 100%. Desta forma, o teste qualitativo detectou 675 doentes e 75 pacientes apresentaram-se como falso-negativos. Do total, 540 foram eleitos para tratamento pelo algoritmo A, que permaneceu como alternativa relacionada a maiores gastos que o algoritmo B, ainda que já sem uma diferença destacada.

4 - Discussão

A análise de cenários e a estimativa de gastos valorados pela tabela de reembolso do SUS realizada neste estudo mostrou que para a confirmação do diagnóstico em uma população teórica de 1000 indivíduos soropositivos, onde parte deles é necessariamente eleita para tratamento para HCV, o uso de um teste molecular de natureza qualitativa pode elevar os gastos dirigidos para este cuidado.

Estudo realizado em São Paulo com 517 pacientes soropositivos para o vírus C analisou três diferentes algoritmos para a confirmação diagnóstica do HCV. Após comparar os diferentes caminhos, os autores concluem que um dos algoritmos preconizados pelo CDC (que confirma os casos pelo immunoblot que apresentaram *s/co* (*signal-to-cut-off*) para ELISA <6 e realiza teste qualitativo apenas para RIBA indeterminado) é mais prático e econômico que os demais algoritmos estudados. No entanto, quando a confirmação é realizada por um teste qualitativo e amostras negativas para o PCR são confirmadas pelo immunoblot, apesar de mais custoso, ele fornece informação precoce acerca da presença de viremia. O algoritmo que confirma todos os casos soropositivos diretamente pelo immunoblot e os resultados indeterminados por um teste molecular apresenta a alternativa mais custosa (BARRETO *et al.*, 2008).

No entanto, como há o desconhecimento da acurácia das tecnologias moleculares – sejam qualitativas ou quantitativas – e a prevalência exata da doença em nosso meio, não se sabe ao certo a capacidade destas técnicas de detectarem os verdadeiros doentes e os não doentes, pois a partir do diagnóstico, o paciente será eleito ou não para o tratamento e haverá a necessidade de desempenhar outros testes moleculares, como a genotipagem e o teste quantitativo, caso ele não tenha sido realizado antes.

Apesar dos possíveis cenários aqui apresentados possuírem limitações relevantes por carência de dados disponíveis, eles alertam para quatro aspectos significativos no cuidado ao paciente: a necessidade de acompanhamento do paciente independentemente do teste realizado ter valor positivo, o fato dos testes quantitativos representarem uma alternativa mais relevante considerando os gastos pelo SUS como opção para confirmação do diagnóstico, o conhecimento dos aspectos epidemiológicos (prevalência e incidência) da doença e a necessidade de condução de estudos bem desenhados que possam subsidiar avaliações econômicas mais robustas, como ferramentas da ATS para auxílio à incorporação e uso mais racional de tecnologias em nosso país.

Outro aspecto a ser considerado, é que pacientes com resultados negativos para as técnicas qualitativas ou PCR em tempo real certamente não estão infectados, porém baixos níveis de viremia são possíveis (SCOTT & GRETCH, 2007). Além disso, apesar da falta de estudos bem desenhados para avaliação da acurácia dos testes moleculares, alguns estudos mostram que os testes qualitativos possuem baixos limites de detecção comparados aos testes quantitativos (SCOTT & GRETCH, 2007; PAWLOTSKY, 2002), e isto pode ser um fator importante para o diagnóstico de indivíduos que apresentem baixa viremia ou valores flutuantes na viremia, o que ressalta novamente a urgência pela condução de estudos epidemiológicos que abordem plenamente a acurácia destes testes.

5 - Conclusões

A adoção de outros critérios para a orientação do diagnóstico, como a opinião de profissionais da área podem ser relevantes quanto ao cuidado aqui analisado, pois os testes qualitativos apresentam um baixo limite de detecção.

A análise de possibilidades também permite dizer o quão complexo é produzir estes cenários e o quanto eles são duvidosos. Há a necessidade imperiosa de estudos com metodologia mais adequada para verificação acerca da prevalência da doença em nosso país e os números reais de pacientes eleitos para o tratamento (ou estimados por melhores parâmetros) para que esta análise de cenários seja mais robusta e mais próxima da realidade.

6 - Referências Bibliográficas

BALLARDINI, G.; MANZIN, A.; GIOSTRA, F.; FRANCESCONI, R.; GROFF, P.; GRASSI, A.; SOLFOROSI, L.; GHETTI, S.; ZAULI, D.; CLEMENTINI, M.; BIANCHI, F.B.. Quantitative liver parameters of HCV infection: relation to HCV genotypes, viremia and response to interferon treatment. *Journal of Hepatology*, v.26 (4), p.779- 786, 1997.

BARRETO, A.M.E.C.; TAKEI, K.; SABINO, E.C.; BELESSA, M.A.O.; SALLES, N.A.; BARRETO, C.C.; NISHIYA, A.S.; CHAMONE, D.F. Cost-effective analysis of different algorithms for the diagnosis of hepatitis C vírus infection. *Brazilian Journal of Medical Biology Research*, v.41, p.126-134, 2008.

BRANDÃO, A.B.M.; FUCHS, S.C.; SILVA, M.A.A.; EMMER, L.F. Diagnóstico da Hepatite C na Prática Médica: Revisão da Literatura. *Revista Panamericana de Saúde Pública*, v. 9(3), p. 161-168, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções*. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: editora do Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376 de 19 de Novembro de 1993. Publicado no Diário Oficial da União em 02/12/1993.

Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis C Virus (HCV) Infection Testing for Diagnosis. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/hcv_flow.pdf. [Acesso em 05/01/2013].

COURA, J.R. Hepatites Virais. In: Coura, JR. Síntese das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 1ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 228-234.

European Association for the Study of the Liver. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *Journal of Hepatology*, v. 30, p. 956-961, 2011.

FOCCACIA, R. R. Tratado de Hepatites Virais. Atheneu, 2007.

HAGAN, H.; THIEDE, H.; WEISS, N.S.; HOPKINS, S.G.; DUCHIN, J.S.; ALEXANDER, E.S. Sharing of Drug Preparation Equipment as a Risk Factor for Hepatitis C, *American Journal of Public Health*, v. 91(1), p. 42-46, 2001.

HARTWELL, D.; JONES, J.; BAXTER, L.; SHEPHERD, J. Peginterferonalfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. v. 15 (17), p. 1-210, 2011.

LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 17 (2), p. 107-115, 2011..

MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J.L.; SCHIAVON, L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 57 (1), p. 107-112, 2011.

PAWLOTSKY, J. M. Molecular Diagnosis of Viral Hepatitis. *Gastroenterology*, v. 122, p. 1554-1568, 2002.

SCOTT, J.D.; GRETCH, D.R.. Molecular Diagnostics of Hepatitis C Virus Infection: a Systematic Review. *American Medical Association*, v. 297(7), p. 724-732, 2007.

SHEPARD, C.W.; FINELLI, L.; ALTER, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infectious Disease*, v. 5, p. 558-567, 2005.

SIAMMONDS, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus — 15 years on. *Journal Genetic Virology*, v. 85, p. 3173-3188, 2004.

STRAUSS, E. Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 34, p. 69-82, 2001.

SROCZYNSKI, G.; ESTEBAN, E.; CONRADAS-FRANK, A.; SCWARZER, R.; MUHLBERGER, N.; WRIGHT, D. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus infection. *European Journal of public Health*, v. 19 (3), p. 245-253, 2009.