

TESTE DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLÉICOS (NAT) PARA DETECÇÃO DOS VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) E DA HEPATITE C (HCV)

Demandante: Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados - Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS

1. A DOENÇA

No Hemocentro de São Paulo, foi verificada uma prevalência da infecção pelo HIV-1 em doadores de sangue de 0,17%, no período de 1995 a 2001, e uma incidência de 25,9 (IC 95%: 18,2 - 36,1) por 100.000 pessoas-ano em doadores de repetição, e de 26,9 (IC 95%: 18,9 - 34,9) por 100.000 pessoas-ano em doadores de primeira vez.

Para a infecção pelo HCV em doadores de sangue, há uma importante variação da prevalência relatada pelos estudos brasileiros, de 0,34% a 1,2%. No Hemocentro de Santa Catarina, verificou-se uma incidência de 51 (IC 95%: 23 - 99) por 100.000 pessoas-ano, no período de 1997 a 1999.

2. A TECNOLOGIA

Nome Comercial : Kit NAT HIV/HCV Bio-Manguinhos

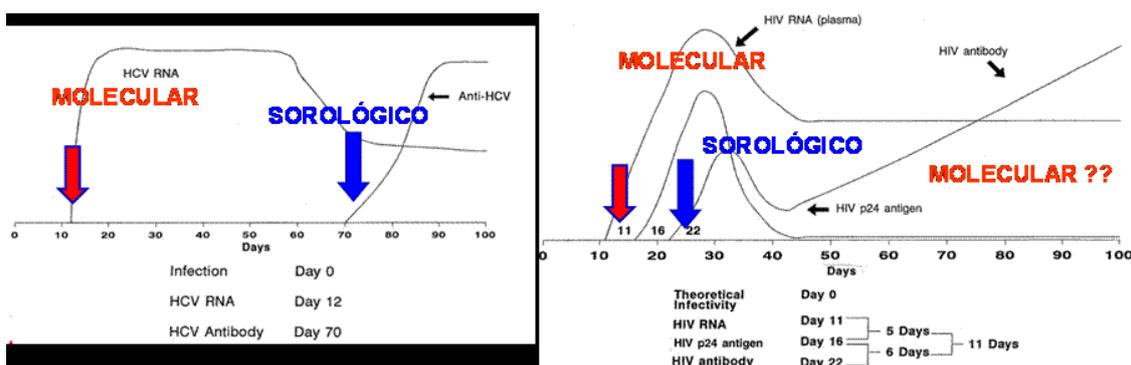
Apresentação : Material fornecido para 96 reações.

Descrição da finalidade ou uso do produto: Teste para detecção de Ácido Nucléico de HIV (Vírus da Imunodeficiência Adquirida) e HCV (Vírus da hepatite C) em serviços de hemoterapia, visando diminuir o risco transfusional causado por esses agentes.

O NAT é uma tecnologia desenvolvida para a detecção do ácido nucléico do Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV e do Vírus da Hepatite C - HCV, em bolsas de sangue destinadas à transfusão. Os testes desenvolvidos estão sendo implantados com o propósito de identificar os ácidos ribonucléicos (RNA) desses vírus previamente aos testes sorológicos convencionais, além de identificá-los em bolsas doadas com níveis de anticorpos indetectáveis pelos testes sorológicos tradicionais, promovendo a redução do período denominado janela imunológica – período compreendido entre o contato com o antígeno hemotransmissível e a produção de anticorpos em níveis detectáveis pelos testes sorológicos atuais.

A implementação da tecnologia NAT para triagem em bancos de sangue reduz o risco de transmissão de agentes virais transmissíveis por transfusão, como HIV e HCV, uma vez que é possível a detecção mais precocemente dos antígenos em doações realizadas durante o período posterior a soro-conversão, porém, ainda em janela imunológica para sorologia.

Diferentemente do teste de sorologia, o NAT não detecta a presença de anticorpos e sim do material genético do vírus, reduzindo a janela imunológica no caso do HIV de 19-22 dias para 10 dias e HCV de 60 dias para 11 dias, conforme apresentado no gráfico abaixo.



O NAT é complementar a sorologia e não possui a capacidade de substituí-la uma vez que com a progressão da infecção a carga viral tende a ficar em alguns momentos indetectável.

Cabe ressaltar que a total garantia de detecção de agentes infecciosos não é proporcionada por nenhum teste utilizado, devido ao período denominado eclipse viral, ou latência, presente nos ciclos do HIV e HCV, não sendo possível detectar a presença de antígenos e nem anticorpos circulantes, uma vez que o vírus apresenta-se com replicação local intracelular e o organismo ainda não produziu anticorpos para o agente infeccioso.

Existem atualmente três testes / metodologias comerciais, para a Tecnologia de Amplificação de Ácidos Nucléicos (NAT) visando a triagem em bancos de sangue, porém estes possuem elevado custo, cerca de US\$ 30,00 (trinta dólares) por bolsa de sangue, fato que inviabilizou implementação em 2004. Este elevado custo gerou a demanda de um desenvolvimento nacional (Kit NAT HIV/HCV-Brasileiro, produzido por Bio-Manguinhos) que fosse viável para a realidade da política pública nacional, visando suprir a demanda brasileira e agregando desenvolvimento e capacitação tecnológica, inovação e nacionalização de insumos, permitindo ter insumos produzidos pelo custo atual de cerca de US\$ 4,30 (quatro dólares e trinta centavos) por bolsa de sangue, com o melhor desempenho da placa.

O Kit NAT HIV/HCV Brasileiro, desenvolvido com tecnologia totalmente nacional, tem capacidade de processar 96 reações, destas duas são controles negativos, duas controles positivos, ambos amplificam HIV e HCV, e 92 reações que podem ser processadas em *minipool* de seis amostras, permitindo assim o processamento de 552 amostras em uma única rotina. Caso algum *minipool* de seis apresente resultado positivo, as seis amostras que o compõem deverão ser processadas em uma próxima rotina separadamente (*“single”*) para identificação da amostra positiva.

3. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

O Projeto do teste do ácido nucléico – NAT teve início em 2004, sendo desenvolvido por um consórcio público formado pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ e Instituto de Biologia Molecular do Paraná – IBMP, sob demanda e direção nacional da Secretaria de Atenção a Saúde (SAS) do Ministério da Saúde por meio da sua Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), possibilitando pioneirismo, inovação tecnológica em saúde pública e transferência de tecnologia para o Brasil.

Atuam ainda, como parceiros deste projeto a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia, a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e representantes de toda a hemorrede do Sistema Único de Saúde (SUS).

Este desenvolvimento vem em resposta à Portaria nº 112, de 29 de janeiro de 2004, do Ministério da Saúde que prevê a implantação no Brasil do teste de ácido nucléico (“Nucleic Acid Test”, ou NAT) para a detecção de patógenos virais em unidades de doação de sangue e conseqüente aumento da segurança transfusional.

Desse modo, para viabilizar a implantação gradativa do NAT na Hemorrede nacional conforme a Portaria nº 112, de 29 de janeiro de 2004, algumas etapas já foram cumpridas como:

- ✓ Realização de um Estudo Piloto no Hemocentro do Estado de Santa Catarina, HEMOSC no ano de 2008, que contou com 5.000 (cinco mil) amostras de serviço de hemoterapia, a fim de avaliar a adequação da metodologia / plataforma antes de lançá-la para utilização na Hemorrede Nacional e com isso validar o produto/metodologia de NAT HIV/HCV baseado em “*real time PCR*” na realidade de trabalho de um Serviço de Hemoterapia oficial brasileiro e, estabelecer o fluxograma de execução de testes NAT nesta plataforma brasileira.
- ✓ Com o estudo piloto concluído, e ainda participação do Hemocentro de Santa Catarina – HEMOSC, foram incluídos no Estudo Multicêntrico, com

uma maior abrangência, os Serviços de Hemoterapia do Rio de Janeiro – HEMORIO; Pernambuco – HEMOPE; São Paulo – Fundação Pró-Sangue, sendo que o HEMORIO testou também as amostras do Espírito Santo. Foram então realizadas ações como adaptações técnicas ao kit utilizado; aquisição de equipamentos para compor a plataforma NAT, reformas nas suas estruturas físicas e avaliação do transporte de amostras para teste em outros Estados.

- ✓ O Instituto Bio-Manguinhos/FIOCRUZ já instalou e qualificou para realização da rotina as plataformas de Campinas, Brasília e Minas Gerais, Ribeirão Preto, Pará, Paraná, Mato Grosso do Sul, Ceará, Amazonas e Bahia, além daquelas já instaladas em Santa Catarina, São Paulo, Pernambuco e Rio de Janeiro, sendo disponibilizado desse modo o teste NAT para toda Hemorrede Nacional, objetivando que 100% das bolsas de sangue oriundas de doação voluntária nos serviços de hemoterapia públicos e privados contratados pelo SUS sejam testadas pela metodologia do NAT brasileiro, diminuindo assim o risco de transmissão de patógenos por transfusões de sangue.

Assim, com base nos critérios de: expressivo quantitativo de amostras testadas, maior estrutura da rede de serviços públicos no estado e melhor logística e organização, em relação à centralização dos testes sorológicos no Hemocentro Coordenador, o Ministério da Saúde definiu, visando a economicidade e o melhor aproveitamento dos kits produzidos por Bio-Manguinhos, 14 serviços de hemoterapia listados acima como sítios testadores NAT, os quais centralizarão amostras dos demais Estados, com logística de transporte interestadual de amostras NAT oferecido pelo Ministério da Saúde.

No momento, 953.220 mil amostras já foram testadas para NAT desde o início de sua adequação no período do Estudo Piloto realizado no HEMOSC, passando pelo Estudo Multicêntrico até o primeiro trimestre de 2012. Tal quantitativo corresponde a uma cobertura de 30% bolsas de sangue nacional que no momento está sendo testadas com NAT, sendo que dentre estas foi possível identificar até o momento duas janelas imunológicas, uma para HCV no HEMORIO em fevereiro de 2011 e uma de HIV no HEMOSC em abril de 2012, comprovando o conceito de aumento na segurança transfusional.

4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

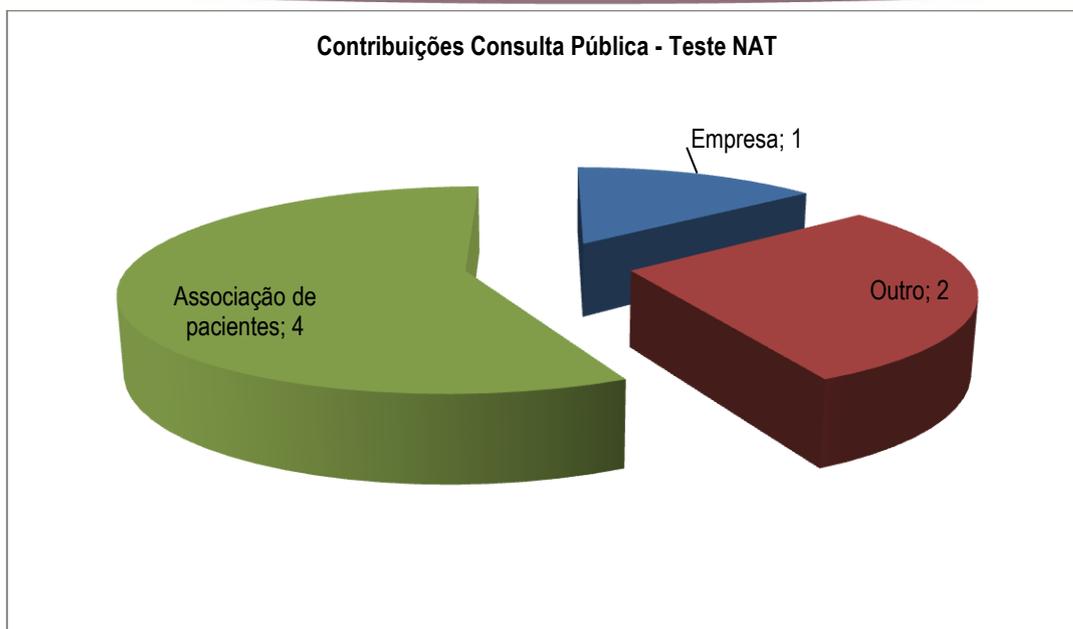
Para atender os avanços da tecnologia NAT, a fim de garantir maior segurança transfusional e a realização dos testes no âmbito nacional, a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados solicitou a inclusão, na tabela de ressarcimento SIA/SUS, dos custos diretos e indiretos do procedimento, excetuando-se o kit NAT para HIV e HVC fornecidos aos centros testadores por Biomanguinhos. Tais custos referem-se a gastos como: energia elétrica, recursos humanos, logística de transporte de amostras e demais insumos necessários a realização do teste. O custo unitário estimado para estes gastos é de R\$ 10,94 (dez reais e noventa e quatro centavos) por bolsa testada, conforme memória de cálculo em anexo. O ressarcimento desse procedimento deverá ser direcionado, aos 14 centros testadores habilitados para realização do teste, devendo considerar-se um quantitativo médio de 3.600.000 bolsas testadas ano. No que se refere a repercussão financeira, esta prospecção importa em R\$ 39.384.000,00 (trinta e nove milhões, trezentos e oitenta e quatro mil reais), por ano.

5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 8ª reunião do plenário do dia 06/09/2012 apreciaram a proposta de incorporação do NAT para a detecção dos vírus da imunodeficiência humana – HIV e da hepatite C - HCV e, decidiram, por unanimidade, pela incorporação do teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT).

6. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 7 contribuições à consulta pública realizada entre 05/10/12 e 14/10/12, a maioria advinda da categoria Associação de Pacientes.



Síntese das contribuições

Inclusão do HBV DNA, pois na proposta não é mencionada a importância do HBV no Brasil, limitando o teste ao HIV e HCV.

Parecer: não pertinente à proposta

- Testes em desenvolvimento
- O desenvolvimento do Kit NAT brasileiro priorizou a detecção HCV e HIV, devido à alta prevalência e maior risco de transmissão transfusional desses patógenos.
- A Hepatite tipo B, apresenta um maior controle de infecção e transmissão transfusional no país, uma vez que é oferecido pelo Sistema Único de Saúde – SUS a vacina para hepatite B aos grupos mais vulneráveis e doadores de sangue, visando aumentar prevenção da doença com a imunização. Assim, é possível diminuir a transmissão viral e promover sua eliminação como

problema de saúde pública. Portaria nº 3.318, de 28/10/2010, recomenda a vacinação de doadores de sangue.

- Atualmente, não está disponível no teste de Bio-Manguinhos o teste para HBV. O desenvolvimento do conjunto diagnóstico para HBV, já está acordado entre a Fiocruz e o MS, para a nova versão do teste.

Universalização do reembolso para todos os centros conveniados e do SUS (de acordo com a lei do SUS10205/2011). Pois, a proposta somente atende aos 14 centros que realizarão inicialmente o “NAT Bio-Manguinhos HIV/HCV”, não dando oportunidade a outros centros que por ventura desejem realizar qualquer NAT para o SUS, a receber este reembolso de despesas.

Parecer: não pertinente à proposta

- A plataforma de testagem do NAT possui uma limitação de performance, em relação à quantidade de testes que devem ocorrer por rotina, para tornar os custos exequíveis para bancos de sangue.
- Por essa razão, a exemplo do que ocorre nos países que implantaram o testes NAT, com outras tecnologias, o teste é realizado de forma centralizada, otimizando o uso da plataforma e reduzindo custos operacionais.

Aumento do reembolso proposto (R\$10,94) para os custos adicionais ao teste e a inclusão do reembolso para o teste.

Parecer: não favorável, não aplicável no momento do desenvolvimento do teste

- Os estudos apresentados no Relatório nº 26, demonstram o custo relativo à utilização da plataforma NAT de Bio-Manguinhos.
- Não há outros estudos que demonstrem a necessidade de ampliação dos valores.

Alteração do nome da tecnologia para descrição genérica e não o nome do teste “NAT Bio-Manguinhos HIV/HCV” (marca).

Parecer: não pertinente à proposta

- O teste é registrado na ANVISA com o nome comercial “Kit NAT HIV/HCV Bio-Manguinhos”.O produto é patenteado pela FIOCRUZ

A incorporação não pode incluir uma marca “NAT Bio-Manguinhos HIV/HCV”, devendo ser genérica, permitindo assim a concorrência e livre mercado. Não pode o ministério fazer uma reserva de mercado

Parecer: não pertinente à proposta

- O NAT HIV/HCV de Bio-Manguinhos é resultado de pesquisa e desenvolvimento nacional, com financiamento 100% público.
- Não está proibida a utilização de plataformas de testagem NAT de outras marcas, contudo o produto público terá subsidiado o equipamento e kit.
- O custo de que trata o Relatório nº 26 será ressarcido ao sítio testador que executa atividades centralizadas de testagem, independente da plataforma instalada.

Inclusão do teste NAT para o vírus da hepatite B (HBV) no processo de incorporação, como garantia da segurança do sangue em HIV, HCV e HBV;

Universalidade do reembolso do teste NAT HIV/ HCV/ HBV para todos os serviços que atendem atualmente o SUS, baseado nos quantitativos da sorologia;

Incorporação do teste NAT HIV/ HCV/ HBV com nome generalista da metodologia, e não somente do teste Bio-Manguinhos;

Reembolso do custo total por amostra incluindo o valor do teste NAT HIV/ HCV/ HBV e não somente dos custos de insumos e custos indiretos;

Parecer: não pertinente à proposta

- Questões já avaliadas na contribuição anterior.
- O pacote de custos da implantação do Nat de Bio-Manguinhos é inferior aos produtos similares, sendo equivalente as tecnologias utilizadas, conforme estudos realizados no desenvolvimento do produto

Tem que ser levado a termo norma pelo Ministério da Saúde, tornando obrigatória a realização do NAT

Definição de como os bancos de sangue privados terão acesso aos testes NAT, produzidos por Bio-Manguinhos

Parecer: não pertinente à proposta

- A portaria que trará a obrigatoriedade do NAT consta no planejamento da CGSH, no âmbito da Revisão do Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos da Portaria nº 1.353/2011, prevista para dezembro/2012.
- Os serviços privados que fornecem bolsas de sangue para uso por pacientes no SUS poderão, a critério dos gestores, encaminhar amostras aos sítios testadores NAT. A logística para esta ação já está disponível desde setembro/2011.
- Os serviços privados, ficarão livre para optar por outras tecnologias comerciais disponíveis no mercado.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/12/2012 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do procedimento para possibilitar a testagem de amostra de sangue de doadores pelo teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para detecção dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV) no âmbito do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 27/2012, na 11ª reunião ordinária de 07/12/2012.

8. Decisão

PORTARIA SCTIE-MS N.º 25, de 12 de junho de 2013.

Decisão de incorporar o procedimento para possibilitar a testagem de amostra de sangue de doadores pelo teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para detecção dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV) no âmbito do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados no Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o procedimento para possibilitar a testagem de amostra de sangue de doadores pelo teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para detecção dos vírus da

imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV) no âmbito do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados .no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611 .

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

9. REFERÊNCIAS

Barreto CC, Sabino EC, Goncalvez TT, Laycock ME, Pappalardo BL, Salles NA, Wright DJ, Chamone DF, Busch MP. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion* 45:1709-14, 2005.

Kupek EJ. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. *J Viral Hepat* 8:78-82, 2001

Steven H. Kleinman, Nico Lelie, and Michael P. Busch; Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion; *TRANSFUSION* 2009;49:2454-2489.

Ministério da Saúde; Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS; Ano II nº 3, 2009.

Ministério da Saúde; Portaria nº 112, de 29 de janeiro de 2004.

ANEXO

Custos para realização do Teste NAT brasileiro em 1 (uma) bolsa de sangue

1) Descrição da placa de realização do teste de ácidos nucleicos - NAT

- 1 Placa para realização do teste NAT brasileiro contém 96 reações que testam em pool 6 amostras por reação, perfazendo um total de 576 possíveis bolsas testadas.
- Para cada placa, recomenda-se a exclusão de 4 reações que funcionam no processo a título de controle.
- Desta forma, o melhor desempenho da placa permite testar até 552 amostras, ou seja, 552 bolsas.

Os cálculos abaixo apresentados tiveram como base o levantamento de custos realizado pela Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, que já tem implantado esta sistemática. O modelo utilizado é um sistema de custeio baseado nas atividades desenvolvidas pelos centros de custo de produção e nas incidências de custos originárias das despesas geradas pelos centros de custos auxiliares e administrativos como componentes de rateio para determinarmos o custo real de cada unidade de produção.

2) Método de custeio

O CUSTEIO BASEADO EM ATIVIDADES ou custeio ABC (Activity Based Costing) é um método de custeio que está baseado nas atividades que a Instituição efetua no processo de fabricação de seus produtos. Esta é uma metodologia desenvolvida pelos professores americanos Robert Kaplan e Robin Cooper em meados da década de 80 (Harvard), voltada à análise de custos de atividades, seus direcionadores, objetos de

custos focados para um tratamento especial de custos indiretos e sua junção com a metodologia UP – Unidade de Produção (UEP).

- A seguir a composição do custo unitário para testagem de 1 amostra/bolsa:

Rotina de 552 bolsas testadas	
Materiais (excetuando-se o Kit NAT para HIV e HCV brasileiro produzido por Biomangunhos)	R\$ 4.828,47
Gerenciamento de resíduos	R\$ 16,42
Sistema de Banco de Sangue (SBS) ISBT	R\$ 7,87
Recursos humanos	R\$ 308,00
Total por Rotina	R\$ 5.160,76
Por amostra	R\$ 9,34
Transporte por amostra	R\$ 1,60
Custo Total por amostra	R\$ 10,94