

Testes para diagnóstico da Sífilis

Nº 159
Maio/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	APRESENTAÇÃO	3
3.	SÍFILIS	3
3.1	DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS	4
3.2	TESTES DIAGNÓSTICOS DISPONÍVEIS NA TABELA DE PROCEDIMENTOS.....	6
4.	A TECNOLOGIA	6
4.1.	RPR (RAPID TEST REAGIN).....	6
4.2.	TRUST (TOLUIDINE RED UNHEATED SERUM TEST)	7
4.3.	EQL (ENSAIO IMUNOLÓGICO COM REVELAÇÃO ELETROQUIMIOLUMINESCENTE)	8
4.4.	ELISA (ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)	9
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	10
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	10
7.	DELIBERAÇÃO FINAL	10
8.	DECISÃO	11



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Testes diagnósticos

Indicação: Sífilis

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

Contexto: O processo de revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) identificou a necessidade de atualizar os testes disponíveis para o diagnóstico da sífilis, visando tornar acessíveis opções que demandam menor utilização de infra-estrutura e recursos humanos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Os testes diagnósticos a serem incluídos na tabela de procedimentos são opções alternativas às já existentes, ou seja, para uma mesma finalidade opta-se pelo procedimento já existente ou pelo procedimento ora incorporado. Propõe-se que o valor do ressarcimento seja o mesmo da opção já disponível. Dessa forma, não haveria impacto orçamentário adicional para o Sistema de Saúde.

Decisão: Incorporar os testes RPR (Rapid Test Reagin), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test), EQI (Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente) e ELISA (Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay) para diagnóstico de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Portaria nº 60 publicada no DOU nº 190, pág. 693, de 05/10/2015.



2. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

DEMANDANTE: Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS

O Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais (DDAHV), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, está em processo de revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Dentre as recomendações propostas pelo PCDT para IST em discussão está a utilização dos seguintes testes diagnósticos para a sífilis, ainda não contemplados na tabela de procedimentos do Ministério da Saúde: testes não-treponêmicos RPR (*Rapid Plasma Reagin*) e TRUST (*Toluidine Red Unheated Serum Test*); e os testes treponêmicos EQI (Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente) e ELISA (*Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*).

3. SÍFILIS

A sífilis é uma infecção de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano, causada por uma bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas denominada *Treponema pallidum*. Tem o contato sexual como principal via de transmissão, seguido pela transmissão vertical quando a gestante, acometida por sífilis, deixa de ser tratada ou é tratada inadequadamente.

A maioria das pessoas com sífilis tende a não ter conhecimento da infecção, podendo transmiti-la a seus contatos sexuais. Isso ocorre, devido à ausência ou pouca sintomatologia, estágio com apresentações muito variáveis e complexas e longos períodos de latência.



Quando não tratada, pode evoluir para formas mais graves, podendo comprometer especialmente o sistema nervoso e o sistema cardiovascular.

Na gestação, essa infecção pode apresentar consequências graves, como abortamento, parto pré-termo, manifestações congênitas precoces ou tardias e/ou morte do recém-nascido.

3.1 Diagnóstico da Sífilis

Todos os profissionais de saúde devem estar aptos a reconhecer as manifestações clínicas da sífilis, assim como a interpretar os resultados dos exames laboratoriais que desempenham papel fundamental no controle da infecção e permitem a confirmação do diagnóstico e o monitoramento da resposta ao tratamento.

Os testes laboratoriais para o diagnóstico da sífilis são divididos em duas categorias: Provas diretas e provas sorológicas. As provas diretas são aquelas em que se realiza a pesquisa do patógeno em amostras coletadas diretamente da lesão. As provas sorológicas caracterizam-se pelos testes nos quais se realiza a pesquisa sorológica de anticorpos anti-*T. pallidum*. Os testes sorológicos são subdivididos em duas classes, os treponêmicos e os não treponêmicos. Para a definição do diagnóstico são necessários exames treponêmicos e não treponêmicos, ficando a ordem de realização a critério do serviço de saúde. Entretanto, os pacientes deverão iniciar o tratamento com apenas um teste reagente, sem esperar o segundo teste.

Testes não treponêmicos

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos IgM e IgG contra o material lipídico liberado pelas células danificadas em decorrência da sífilis e possivelmente contra a cardiolipina liberada pelos treponemas, desenvolvidos pelo organismo do hospedeiro. Os testes não treponêmicos baseiam-se na ligação dos anticorpos não treponêmicos com estruturas denominadas micelas, formadas a partir de uma suspensão antigênica composta por uma solução alcoólica contendo cardiolipina, colesterol e lecitina purificada. A ligação de anticorpos com várias micelas resulta em uma floculação. Os flocos ou grumos podem ser pequenos ou grandes e são visualizados a olho nu ou com o auxílio de um microscópio, dependendo do teste.

Os testes não treponêmicos podem ser qualitativos ou quantitativos. O teste qualitativo indica a presença ou ausência anticorpo na amostra. Quando utilizado como teste



quantitativo, ele permite a determinação do título de anticorpos das amostras que tiveram resultados reagentes nos testes qualitativos e também o monitoramento da resposta ao tratamento.

Os testes não treponêmicos mais comumente utilizados e que possuem a metodologia de floculação são o VDRL (do inglês *Venereal Disease Research Laboratory*), RPR (do inglês, *Rapid Test Reagin*), USR (do inglês *Unheated Serum Reagin*) e TRUST (do inglês *Toluidine Red Unheated Serum Test*).

São os testes de escolha utilizados para seguimento do tratamento, pois a queda do título é indicação de sucesso do tratamento. Se a infecção for detectada nas fases tardias da doença, títulos baixos podem persistir por meses ou anos. Pessoas com títulos baixos em testes não treponêmicos, sem registro de tratamento e sem data de infecção conhecida, considera-se como portadoras de sífilis latente tardia, devendo ser tratadas.

Testes treponêmicos

Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos IgM e IgG contra componentes celulares do *T.pallidum*. Utilizam lisados completos de células de *T.pallidum* ou antígenos recombinantes. São testes específicos e úteis para confirmação do diagnóstico. Porém, devido a sua possibilidade de automação, atualmente também são utilizados como estratégia de rastreio inicial. Na grande maioria das vezes, não se tornam negativos após o tratamento.

Caracterizam-se como teste treponêmicos os seguintes testes:

- Testes de Hemaglutinação e aglutinação passiva (*T. pallidum Haemagglutination test* – TPHA; *Micro-Haemagglutination Assay for T. pallidum* – MHATP; *T. pallidum Passive Particle Agglutination test* – TPPA);
- Ensaio imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações – EQI (quimioluminescência);
- Teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs – *Fluorescent Treponemal Antibody-absorption*);
- Ensaio imunoenzimático (ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*);
- *Western blot* – WB;
- Testes imunocromatográficos - Testes rápidos.



Os testes rápidos são práticos, de fácil execução, e com leitura do resultado em, no máximo, 30 minutos. Podem ser realizados com amostras de sangue total colhidas por punção venosa ou por punção digital.

3.2 Testes diagnósticos disponíveis na Tabela de Procedimentos

Para o diagnóstico da sífilis, encontram-se disponíveis na tabela de procedimentos os seguintes testes:

Provas diretas

02.02.08.023-4 PESQUISA DE TREPONEMA PALLIDUM

Testes não treponêmicos

02.02.03.111-0 - TESTE DE VDRL P/ DETECÇÃO DE SIFILIS

02.02.03.117-9 - VDRL P/ DETECAO DE SIFILIS EM GESTANTE

Testes treponêmicos

02.02.03.109-8 - REACAO DE HEMAGLUTINACAO (TPHA) P/ DIAGNOSTICO DA SIFILIS

02.02.03.112-8 - TESTE FTA-ABS IGG P/ DIAGNOSTICO DA SIFILIS

02.02.03.113-6 - TESTE FTA-ABS IGM P/ DIAGNOSTICO DA SIFILIS

02.14.01.007-4 - TESTE RÁPIDO PARA SÍFILIS

02.14.01.008-2 - TESTE RÁPIDO PARA SÍFILIS EM GESTANTE

4. A TECNOLOGIA

4.1. RPR (Rapid Test Reagin)

Tipo: Procedimento

Proposta de incorporação: Método de diagnóstico da sífilis, alternativo ao teste VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*).

Descrição do teste: O RPR (*Rapid Plasma Reagin*) é um teste não treponêmico indicado para o diagnóstico da sífilis. Utiliza a metodologia de floculação para pesquisa de anticorpos não treponêmicos (reagina) no soro ou plasma. Contém solução antigênica pronta para uso composta pelos componentes cardiolipina, colesterol e lecitina. Contém também: cloreto de colina, que elimina a necessidade de inativação da amostra; EDTA, que



aumenta a estabilidade da suspensão antigênica, e carvão coloidal, para permitir a leitura da reação a olho nu, dispensando a utilização do microscópio.

Vantagens (RPR em relação ao VDRL):

- Dispensa infra-estrutura laboratorial;
- Não necessita de especialistas em microscopia para a leitura dos resultados;
- Economiza hora-pessoa por não haver necessidade da preparação do antígeno;
- Dispensa a inativação do soro prescindindo da necessidade de uma centrífuga no local;
- Já é largamente utilizado nos laboratórios e serviços do país.

Valor do ressarcimento: mesmo valor do teste VDRL para detecção de sífilis (Procedimento: 02.02.03.111-0. Valor: R\$ 2,83).

4.2. TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test)

Tipo: Procedimento

Proposta de incorporação: Método de diagnóstico da sífilis, alternativo ao teste VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*).

Descrição do teste: O TRUST (*Toluidine Red Unheated Serum Test*) é um teste não treponêmico indicado para o diagnóstico da sífilis. Utiliza a metodologia de floculação para pesquisa de anticorpos não treponêmicos (reagina) no soro ou plasma. Contém solução antigênica pronta para uso composta pelos componentes cardiolipina, colesterol e lecitina. Contém também: cloreto de colina, que elimina a necessidade de inativação da amostra; EDTA, que aumenta a estabilidade da suspensão antigênica, e corante vermelho de toluidina para permitir a visualização da reação a olho nu, dispensando a utilização do microscópio.

Vantagens (TRUST em relação ao VDRL):

- Dispensa infra-estrutura laboratorial;
- Não necessita de especialistas em microscopia para a leitura dos resultados;
- Economiza hora-pessoa por não haver necessidade da preparação do antígeno;
- Dispensa a inativação do soro prescindindo da necessidade de uma centrífuga no local;



Valor do ressarcimento: mesmo valor do teste VDRL para detecção de sífilis (Procedimento: 02.02.03.111-0. Valor: R\$ 2,83).

4.3. EQI (Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente)

Tipo: Procedimento

Proposta de incorporação: Método de diagnóstico da sífilis, alternativo ao teste TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination*) e FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody-absorption*).

Descrição do teste: O EQI (Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente) é um ensaio treponêmico utilizado no diagnóstico da sífilis. Possui pérolas revestidas por antígenos do *T.pallidum*, aos quais se ligarão anticorpos específicos anti-*T.pallidum*, quando presentes nas amostras. Posteriormente, anticorpos IgG de cabra anti-humana marcada com um composto orgânico se ligam aos anticorpos humanos anti-*T. pallidum* ligados as perolas. Com o auxílio de um agente oxidante, ocorre uma reação de oxidação que provocará a excitação do agente orgânico. A emissão de luz ocorre a partir de um elétron em estado excitado que retorna ao seu estado fundamental, emitindo um fóton. O resultado é definido pela emissão de luz, que é captada e analisada por um sistema fotomultiplicador e proporcional a quantidade de anticorpos presente na amostra.

Vantagens:

- Elevada sensibilidade e especificidade;
- Permite a completa automação e por isso é utilizado em serviços com grande demanda;
- Pode ser realizado a partir do tubo primário, eliminando a troca de amostras e economizando hora-pessoa na sua execução;
- Não necessita especialista em microscopia para a leitura dos resultados (Diferente do FTA-Abs);
- É amplamente utilizado pelos laboratórios públicos e privados além de hemocentros.

Valor do ressarcimento: mesmo valor da Reação de Hemaglutinação (TPHA) para diagnóstico da sífilis (Procedimento: 02.02.03.109-8. Valor: R\$ 4,10).



4.4. ELISA (Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay)

Tipo: Procedimento

Proposta de incorporação: Método de diagnóstico da sífilis, alternativo ao teste TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination*) e FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody-absorption*).

Descrição do teste: O ELISA (*Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*) é um ensaio treponêmico utilizado no diagnóstico da sífilis. Os testes imunoenzimáticos possuem antígenos do *T.pallidum* revestidos imobilizado em uma superfície sólida. Quando anticorpos anti-*T.pallidum* estão presentes nas amostras, eles se ligarão aos antígenos. Em seguida é adicionado um conjugado composto por anticorpo anti-humano associado a uma enzima. A detecção ocorre por meio da incubação do complexo enzimático com um substrato que produza um produto colorido detectável. O resultado é lido em um espectrofotômetro e a quantidade de anticorpos presentes nas amostras é diretamente proporcional à intensidade de cor.

Vantagens:

- Elevada sensibilidade e especificidade;
- Permite a completa automação e por isso é utilizado em serviços com grande demanda;
- Pode ser realizado a partir do tubo primário, eliminando a troca de amostras e economizando hora-pessoa na sua execução;
- Não necessita especialista em microscopia para a leitura dos resultados (Diferente do FTA-Abs);
- É amplamente utilizado pelos laboratórios públicos e privados além de hemocentros.

Valor do ressarcimento: mesmo valor da Reação de Hemaglutinação (TPHA) para diagnóstico da sífilis (Procedimento: 02.02.03.109-8. Valor: R\$ 4,10).



5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O diagnóstico da sífilis requer a realização de provas sorológicas por anticorpos anti-T. pallidum, além de provas diretas. Dentre as provas sorológicas, é necessária a realização de testes treponêmicos e não-treponêmicos para a confirmação diagnóstica. As propostas de incorporação referem-se a alternativas mais acessíveis quanto a utilização de infra-estrutura e recursos humanos, usadas como alternativa às opções existentes. Dessa forma, o serviço de saúde realizará um teste não-treponêmico e um treponêmico dentre as opções disponíveis. As opções são, portanto, excludentes entre si.

Uma vez que os testes a serem incorporados estão sendo propostos no mesmo valor de ressarcimento do teste alternativo já disponível, não haverá impacto orçamentário adicional para o Sistema de Saúde.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As propostas de incorporação apresentadas visam atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis a fim de oferecer opções atuais e mais eficientes para o diagnóstico da sífilis, sem com isso acarretar impacto orçamentário para o SUS.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/04/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação dos testes RPR (Rapid Test Reagin), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test), EQI (Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente) e ELISA (Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay) para diagnóstico de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 116/2015.



8. DECISÃO

PORTARIA Nº 60, DE 1º DE OUTUBRO DE 2015

Torna pública a decisão de incorporar os testes RPR (Rapid Test Reagin), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test), EQI (Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente) e ELISA (Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay) para diagnóstico de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 Ficam incorporados os testes: RPR (Rapid Test Reagin), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test), EQI (Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente) e ELISA (Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay) para diagnóstico de sífilis, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde no âmbito do 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://conitec.gov.br/>.

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

LUIZ ARMANDO ERTHAL

Publicada no DOU nº 190, pág. 693, de 05/10/2015.