Aula 3

Base racional da portaria 29 de 17/12/2013 – SVS/MS

A portaria 29, de 17 de dezembro de 2013 – SVS/MS, regulamenta o diagnóstico da infecção pelo HIV, no Brasil.

Ao se elaborar uma portaria para normatizar o diagnóstico seguro da infecção pelo HIV, em todo o Brasil, um comitê de especialistas reuniu-se para assessorar o Departamento de DST, Aids e hepatites Virais-DDAHV-SVS/MS na formulação da política nacional para o diagnóstico da infecção pelo HIV.

Baseado em evidências científicas e no conhecimento universal sobre os testes disponíveis no mercado, esse grupo elaborou a portaria 29. Esta entrou em vigor a partir do dia 17 de dezembro de 2013 e deve ser seguida por todos os profissionais que fazem o diagnóstico da infecção pelo HIV, seja no setor público ou no privado.

Conscientes de que vivemos em um país que tem grande diversidade, o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, aprovado pela portaria 29, estabelece seis fluxogramas, que permitem o diagnóstico seguro da infecção, em diferentes cenários. É importante que você consulte esse manual e selecione o fluxograma mais adequado a sua realidade de trabalho. Foram aprovados quatro fluxogramas que utilizam testes a serem realizados em laboratórios e dois, que utilizam testes rápidos.

A construção dos fluxogramas baseou-se em um estudo de referência, realizado por **Fiebig e colaboradores**[1] , que permitiu o conhecimento do período em que cada teste se torna reagente, após a infecção pelo HIV.

> **!** Considerando que, atualmente, não existe um teste que apresente 100% de sensibilidade ou especificidade, a proposta brasileira obriga que o diagnóstico seja feito por, no mínimo, dois testes distintos.

Notas:

1 - Ver referência no final da aula 11: FIEBIG et al, 2003.

Para que você compreenda melhor esse assunto, conheça, a seguir, o estudo realizado por Fiebig.

2 - antígeno – qualquer substância que induz no organismo a produção de anticorpos.

3 - ELISA – do inglês *enzyme linked immunosorbent assay*.

Sistema de estagiamento laboratorial da infecção recente pelo HIV: classificação de Fiebig

A infecção recente pelo HIV pode ser dividida em diferentes fases (estágios), de acordo com o padrão de padrão de reatividade dos marcadores específicos para cada estágio (RNA viral, **antígeno**[2] p24, **ELISA**[3] e Western Blot) para a detecção do HIV. Cada um desses testes detecta um marcador distinto, cujo aparecimento progride sequencialmente, ao longo do tempo da progressão da infecção pelo vírus.

Dessa forma, é possível classificar a infecção pelo HIV em seis estágios, segundo o surgimento de um determinado marcador, na circulação e sua reatividade, nos ensaios de detecção. Esse sistema é importante. Além de classificar em detalhes as fases iniciais da infecção, facilita a decisão de qual teste, ou fluxograma, deve ser utilizado para fazer o diagnóstico da infecção pelo HIV em diferentes situações.

A partir desse conhecimento, o profissional pode escolher qual teste é mais adequado à história, aos sinais e sintomas do paciente que ele pretende diagnosticar.

Segue a descrição de cada um dos seis estágios da infecção recente pelo HIV, de acordo com o sistema proposto por Fiebig e colaboradores.

Estágio	Marcador				Duração em dias (IC 95%)	
	RNA	p24	ELISA	WB	Individual	Cumulativo
0	-	-	-	-	10 (7-21)	10
I	+	-	-	-	7 (5-10)	17
II	+	+	-	-	5 (4-8)	22
III	+	+	+	-	3 (2-5)	25
IV	+	+/-	+	Ind	6(4-8)	31
V	+	+/-	+	+(-p31)	70(40-122)	101
VI	+	+/-	+	+(-p31)	Sem limite de duração	Sem limite de duração

Tabela 1 – Classificação de Fiebig para estagiamento laboratorial da infecção pelo HIV.
Fonte: Modificado de Cohen et al. J. Infect. Dis. 2010, 202 (S2):S270-277.

Estágio 0 (ou período de eclipse):

É caracterizado pela ausência de marcadores em amostras de sangue. Assim, não é possível detectar o HIV pelos testes para RNA viral, antígeno p24, ELISA e Western Blot. Esse período tem uma duração média de 10 dias, a partir da infecção, até a primeira detecção de RNA viral. Portanto, nesta fase não há teste disponível que permita fazer o diagnóstico da infecção pelo HIV, visto que todos apresentariam resultado não reagente.

Estágio I:

O RNA viral é consistentemente detectável em amostras de sangue, e nenhum outro ensaio laboratorial é positivo. A duração média desse estágio é de 7 dias.

Estágio II:

Os testes para RNA viral e antígeno p24 são positivos, mas ainda não é possível detectar o HIV por meio dos testes imunológicos do tipo ELISA e Western Blot. A duração média desse estágio é de 5 dias.

Estágio III:

Os testes para RNA viral, antígeno p24 e ELISA (sensíveis à detecção de IgM anti-HIV) são reagentes; mas o Western Blot ainda não mostra bandas específicas do HIV-1. Esse estágio é o mais curto e tem duração média de 3 dias.

Estágio IV:

Os testes para RNA viral, antígeno p24 e ELISA são reagentes. O Western Blot apresenta padrão indeterminado, com presença de algumas bandas específicas de HIV-1, porém, não preenchem os critérios de interpretação de Western Blot reagente. O Western Blot só é considerado reagente, quando apresenta pelo menos duas das três bandas seguintes: p24, gp41 ou gp120/160. A duração média é de 6 dias.

Estágio V:

Os testes para RNA viral, antígeno p24, ELISA, testes rápidos e Western Blot são reagentes. No entanto, neste estágio, o padrão positivo de Western Blot ainda não apresenta a reatividade da proteína p31 (pol). Este estágio é mais longo e o tempo médio, até o aparecimento da p31, é de 70 dias.

Estágio VI:

Os testes para RNA viral, antígeno p24, ELISA e Western Blot são reagentes. Neste estágio, o padrão de reatividade do Western Blot é completo, incluindo a banda p31. A duração deste estágio não é definida.

Os testes de quarta geração e os testes rápidos não foram incluídos na classificação de Fiebig. Entretanto, estudos posteriores demonstraram que os testes de quarta geração podem detectar amostras no estágio II, ou no III, dependendo do fabricante do teste.

Da mesma forma, os testes rápidos, de terceira geração, podem detectar amostras no estágio II, no III ou no IV, dependendo do fabricante do teste rápido.

Para os testes rápidos que utilizam fluido oral (FO), não é possível determinar em que estágio da classificação de Fiebig eles se encaixam. Não existem painéis com amostras de FO de indivíduos com soroconversão para esse tipo de avaliação.

Veja na figura, a seguir, como progride a resposta à infecção pelo HIV.

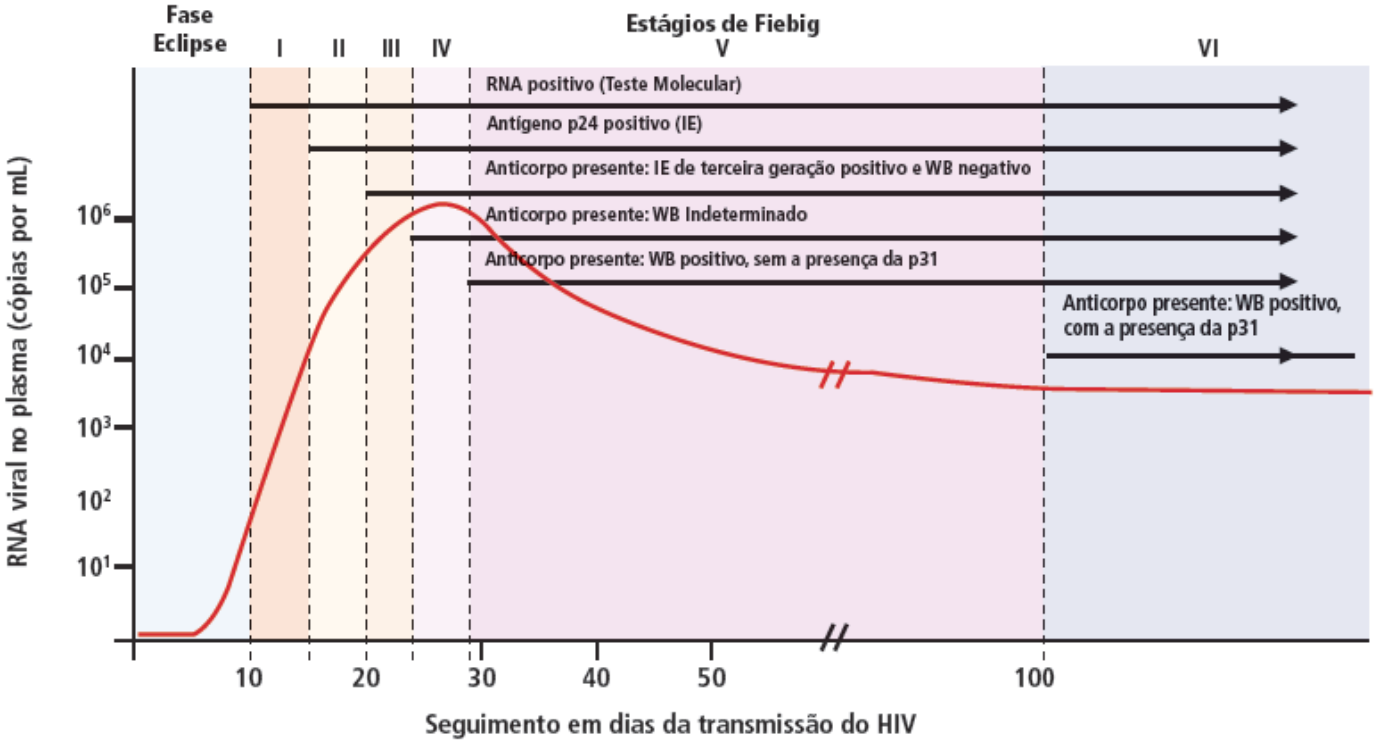

Figura 1 – Estágios da infecção recente pelo HIV-1. A análise de amostras de indivíduos recentemente infectados pelo HIV-1 revelou que as primeiras semanas, após a infecção, podem ser divididas em estágios, com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios laboratoriais.
Fonte: Modificado de: MCMICHAEL, A. et al, 2010.

Esse modelo fornece estimativas para períodos durante os quais os testes habitualmente utilizados no diagnóstico do HIV-1 não são capazes de detectar o vírus (janela diagnóstica). Tal sistema de classificação da infecção recente pelo HIV, em diferentes estágios, tem aplicação direta para fins de diagnóstico, especialmente na construção de fluxogramas para o diagnóstico da infecção pelo HIV nas fases aguda, recente e crônica. No entanto, apresenta limitações.

A primeira limitação é a dependência da atribuição de um determinado estágio à sensibilidade do ensaio. Como a sensibilidade de qualquer um dos testes para a detecção do HIV depende do fabricante, é possível que os resultados de testes de fabricantes diferentes classifiquem a infecção em estágios distintos.

A segunda limitação é que os pacientes, geralmente, se apresentam para o diagnóstico após a soroconversão, quando já é possível detectar anticorpos anti-HIV pelos testes ELISA e Western Blot. Dessa forma, na prática, é difícil identificar os estágios de I a IV de Fiebig.

Além disso, embora raros, existem indivíduos nos quais a soroconversão tem curso prolongado, que pode durar entre três e seis meses, fugindo do padrão de duração dos estágios I a IV.

Outra limitação é que os dados desse modelo de classificação foram derivados de doadores de plasma que continuaram a se apresentar para a doação e, consequentemente, podem representar um grupo de indivíduos infectados sem sintomas agudos, ou com sintomas mais brandos.

> **!**
>
> Portanto, pacientes que apresentam sintomatologia mais pronunciada da infecção pelo HIV podem ter níveis mais elevados de viremia e diferentes ritmos de progressão da soroconversão, em comparação com os doadores de plasma.

Finalmente, uma limitação dessa classificação deve-se à utilização, no estudo, de ensaios sorológicos desenvolvidos unicamente com proteínas do subtipo B, do HIV-1.

Por causa das variações entre os diferentes subtipos do HIV-1, é possível que o reconhecimento de proteínas do subtipo B por anticorpos de indivíduos infectados por outro subtipo resulte na classificação em um estágio diferente.

Com essas ressalvas, o sistema de estagiamento laboratorial proposto fornece um quadro de referência para saber quanto tempo esperar até que os marcadores virais se tornem positivos durante a infecção recente pelo HIV, sendo possível o diagnóstico da infecção pelos diferentes testes.