

Álvaro da Silva Ribeiro

**CONTROLE DA QUALIDADE DOS CONJUNTOS PARA O DIAGNÓSTICO
DO HIV**

MESTRADO PROFISSIONAL

PPGVS/INCQS

FIOCRUZ

2008

CONTROLE DA QUALIDADE DOS CONJUNTOS PARA O DIAGNÓSTICO DO HIV

Álvaro da Silva Ribeiro

**Mestrado Profissional - Programa de Pós-Graduação
em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de
Controle de Qualidade em Saúde – Fundação
Oswaldo Cruz.**

Orientador: Profa. Dra. Célia Maria Carvalho Pereira Araújo Romão

Colaboradora: Profa. Helena Cristina Balthazar Guedes Borges

Rio de Janeiro

2008

Álvaro da Silva Ribeiro

CONTROLE DA QUALIDADE DOS CONJUNTOS PARA O DIAGNÓSTICO DO HIV

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelos docentes do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

Prof. Dr. Antonio Eugênio C. Cardoso de Almeida – INCQS/FIOCRUZ/MS

Profa. Dra. Helena Pereira Zamith – INCQS/ FIOCRUZ/MS

Profa. Dra. Maritse Gerth Silveira - ANVISA/MS

Orientador: Dra. Célia Maria Carvalho Pereira Araújo Romão

Rio de Janeiro

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Ribeiro, Álvaro da Silva.

Controle da Qualidade de Kits para o Diagnóstico do HIV./ Álvaro da Silva Ribeiro. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2008.

xiii, 73 p., il., tab.

Dissertação em Vigilância Sanitária , Programa Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/ INCQS, 2008. Orientador: Célia M. C. Araújo Romão
1. HIV. 2. Kits de diagnóstico. 3. Monitoramento da Qualidade. I. Título

I. Controle da Qualidade de Kits para o Diagnóstico do HIV.

Título em Inglês: Quality Control of HIV Diagnostic Kits

Aos meus pais, Isnar Trigueiro da Silva e
Cecília Ribeiro da Silva,
pela minha vida, pelo amor, dedicação e pelos valores que me passaram.
À minha filha, Lívia e minha esposa Jacqueline.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo privilégio desta conquista, porque estando com Deus tudo posso.

Aos meus pais, pelo amor, carinho, crenças, valores e principalmente determinação e paixão para correr atrás dos sonhos.

A minha filha, Lívia e minha esposa Jacqueline pelo amor, paciência e compreensão nos momentos de privação.

À coordenação da Pós-Graduação pela oportunidade de desenvolvimento de meu trabalho.

À Direção do INCQS por permitir o desenvolvimento profissional do pessoal da casa, meu agradecimento.

A Dra. Célia Romão, minha orientadora, por “comprar” a idéia e apostar na realização deste trabalho.

A Marisa Adati pela aposta e pelo incentivo ao crescimento de seus funcionários, por lutar e buscar meios de nos disponibilizar o conhecimento e por nos mostrar 25 horas por dia a relevância de nosso trabalho, a importância do comprometimento com a Instituição e as responsabilidades inerentes à nossa profissão: Servidor público. Obrigado Marisa!

Helena Cristina vamos ver... tivemos a monografia, agora a dissertação e novamente você aí, pronta pra ajudar ! Obrigado Helena, como eu não sei como pagá-la, põe na minha conta, certo?

Enquanto um estuda, se atualiza ou especializa, o trabalho não pode parar. Então realizamos um revezamento idealizado e posto em prática por Marisa desde que me entendo como funcionário desta casa. Esta foi a minha vez, por isto agradeço a Valéria, Vanderlei, Helena, Margaret (secretária), Fátima, Eduardo, Danielle, Rubens, Roberto Jorge e Renato meus queridos amigos do laboratório que fizeram sua parte, e um pouco da minha, muitas vezes durante esta empreitada. Obrigado pessoal!

Eugênio, Helena Zamith , Maria Helena e Marcos, muito obrigado!

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho, meu Muito Obrigado!!!

RESUMO

Com o avanço tecnológico e a crescente demanda de testes mais sensíveis e específicos para o diagnóstico sorológico do HIV, a cada ano o mercado nacional e internacional disponibiliza uma grande variedade de kits, que em sua maioria são empregados na triagem de doadores em Unidades Hemoterápicas (UH) e para o diagnóstico laboratorial. Isto justifica a necessidade da avaliação sistemática destes produtos buscando a qualidade dos kits de diagnóstico e conseqüentemente a segurança do sangue utilizado no Brasil. Este trabalho fundamenta-se na avaliação da qualidade dos conjuntos para o diagnóstico do HIV no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006. A metodologia adotada foi a análise retrospectiva dos dados e resultados obtidos referente às amostras de conjuntos para o diagnóstico do HIV analisadas no Laboratório de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Imunologia do Instituto Nacional de Controle de Qualidade e Saúde LSH/DI/INCQS. A partir do Sistema de Gerenciamento de Amostras(SGA 2000) do INCQS e dos registros internos do LSH foram selecionadas 85 amostras de kits nas diferentes metodologias, avaliados quanto à sensibilidade e especificidade além dos tipos de antígenos utilizados na sensibilização. Os produtos foram recebidos para análise provenientes dos seguintes segmentos: instituições públicas e privadas, resultando em 85% relativos à análises prévias, 8% (análises fiscais), 6% (de análises controle) e 1% de orientação. Noventa e cinco por cento dos kits analisados são importados e 5% nacionais. Dos kits avaliados, 98% apresentaram resultado satisfatório para sensibilidade e especificidade e 2% apresentaram resultados Insatisfatórios para especificidade. Os resultados apresentados neste trabalho mostram a importância da consolidação de um monitoramento de qualidade sistemático, permanente e rígido com a finalidade de avaliar a conformidade referente à garantia, eficácia e manutenção da segurança dos produtos distribuídos no mercado nacional.

PALAVRAS-CHAVE – Kits, Diagnóstico, HIV, Monitoramento da Qualidade. Kits de Diagnóstico

ABSTRACT

As technology advances and due to the increased necessity for more specific and sensitive tests for HIV serological diagnostic each year the Brazilian and international markets give provide a great variety of kits, which most of them are used for blood donors screening and diagnostic tests. This justifies the need for a systematic evaluation of these products in order to analyze the quality of the lab tests and blood used in the country. This study was based on the evaluation of the quality of kits reagent for HIV diagnostics between January 2002 and December 2006. The chosen methodology was the retrospective data analysis of the obtained results referring to samples of HIV reagents kits analyzed by Laboratory of Blood and Blood Components of the Department of Immunology of the Institute of the Quality Control and Health (LSH/DI/INCQS), during the period mentioned above. Based on the Samples Management System (SGA 2000) at INCQS and the internal registers of LSH and SGA 2000, 85 samples of HIV reagent tests were selected, The analyzed products came from the two main segments: public and private companies. In relation to the type of analysis: 85% were previous, 8% fiscal analysis, 6%, control analysis and 1% orientation analysis. A total of 95% of kits analyzed were imported and 5% were from Brazil. The analyzed products showed 98% of satisfactory results for sensitivity and specificity and 2% presented unsatisfactory results for specificity. The results demonstrated the necessity of the maintenance of a systematic, permanent and strict quality monitoring to evaluate the efficacy and safety of the Brazilian market products.

KEY WORDS – kits, diagnostic, HIV, quality monitoring, Diagnostic kits.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AABB	-	American Association of Blood Banks
AIDS	-	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Ag	-	Antígeno
Anti	-	Anticorpo
Anti-HIV-1	-	Anticorpos contra o vírus do HIV-1
Anti-HIV-2	-	Anticorpos contra o vírus do HIV-2
Anti-HBc	-	Anticorpo contra o <i>core</i> do vírus da Hepatite B
Anti-HCV	-	Anticorpo contra o vírus da Hepatite C
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	-	Center for Disease Control
cDNA	-	DNA Complementar
CNDST/AIDS	-	Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS
CVS/RJ/CPAF	-	Coordenação de Vigilância Sanitária de Portos, Aeroportos e Fronteiras do Rio de Janeiro
Cut-off	-	Ponto de corte de um a reação
DNA	-	Ácido desoxi ribonucléico
ELISA	-	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Ensaio Imunoenzimático)
gp	-	glicoproteína
HBsAg	-	Antígeno de Superfície do vírus da Hepatite B
IFI	-	Imunofluorescência indireta
Kit	-	Conjunto montado com todos reagentes necessários para um determinado ensaio ou teste
LACEN	-	Laboratório de Saúde Pública
LSH	-	Laboratório de sangue e Hemoderivados
NIBSC	-	National Institute of Biological Standards and Controls
p24	-	Antígeno do vírus do HIV

PNDST/AIDS	- Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS
SDS PAGE	Gel de Poliacrilamida com Sulfato Duodecil Sódio
SGA	- Sistema de Gerenciamento de Amostras
UNAIDS	- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
VISA	- Vigilância Sanitária
\leq	- Inferior ou igual
\geq	- Superior ou igual
=	- Igual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Distribuição do HIV no mundo.....	04
Figura 2	Morfologia do vírus HIV.....	07
Figura 3	- Curso da infecção pelo HIV na ausência de terapia anti-retroviral.....	08
Figura 4	- Fluxograma para diagnóstico do HIV em indivíduos com idade acima de 02 anos preconizado para Laboratório de Análises Clínicas.....	13
Figura 5	- Fluxograma para diagnóstico do HIV em indivíduos com idade acima de 02 anos preconizado para Serviços de Hemoterapia.....	14
Figura 6	- Microplaca de ELISA.....	16
Figura 7	- Ensaio de Aglutinação.....	18
Figura 8	- Teste rápido com resultado positivo e negativo.....	18
Figura 9	- Ensaio de IFI.....	20
Figura 10	- Obtenção das unidades de plasma.....	30
Figura 11	- Fluxograma de elaboração de painel positivo para HIV.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Distribuição dos produtos quanto à metodologia analítica – 2002 a 2006.....	35
Gráfico 2	- Distribuição das amostras analisadas segundo a metodologia – 2002 a 2006. Distribuição das amostras analisadas segundo a metodologia e	36
Gráfico 3	- tipos de teste – 2002 a 2006.....	37
Gráfico 4	- Distribuição dos Requerentes de análises – 2002 a 2006.....	38
Gráfico 5	- Distribuição quanto à modalidade de análises – 2002 a 2006.....	39
Gráfico 6	- Distribuição dos produtos quanto à fabricação – 2002 a 2006.....	40
Gráfico 7	- Distribuição dos kits quanto aos tipos de teste – 2002 a 2006.....	41
Gráfico 8	- Distribuição quanto à pesquisa de antígenos e anticorpos – 2002 a 2006.....	42
Gráfico 9	- Distribuição dos kits para diagnóstico quanto a pesquisa de antígenos e anticorpos e metodologia analítica – 2002 a 2006.....	43
Gráfico 10	- Distribuição da composição antigênica dos produtos analisados – 2002 a 2006.....	44
Gráfico 11	- Sítios imunodominantes utilizados na sensibilização dos kits diagnóstico do HIV – 2002 a 2006.....	45
Gráfico 12	- Avaliação da sensibilidade	46
Gráfico 13	- Avaliação da especificidade	47
Gráfico 14	- Motivo da insatisfatoriedade dos kits estudados.....	47
Gráfico 15	- Avaliação da especificidade.....	48

LISTA DE QUADROS E TABELAS

		Critérios de interpretação das bandas identificadas no Western	
Quadro 1	-	Blot.....	19
Tabela 1	-	Testes diagnósticos para a infecção causada pelo HIV.....	15
		Quantitativo de amostras verdadeiramente positivas e negativas	
Tabela 2	-	por produto analisado.....	33
		Comparação entre os kits de diagnóstico do HIV analisados no	
Tabela 3	-	INCQS no período de 2002 a 2006, e os utilizados nas 15	
		Unidades Hemoterápicas inspecionadas entre 2003 e 2006.....	49

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	v
Lista de ilustrações	vi
Lista de siglas	vii
Listas de gráficos	viii
Lista de quadros e tabelas	ix
Resumo	x
Abstract	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Histórico	1
1.2. Epidemiologia da doença	2
1.3. O vírus	5
1.4. Formas de transmissão	6
1.5. Infecção pelo HIV	7
1.6. O impacto econômico da infecção pelo Brasil	8
1.7. Diagnóstico sorológico do HIV	10
1.7.1. Testes de triagem	16
1.7.2. Testes confirmatórios	19
1.8. Outros testes	21
1.8.1. Pesquisa de antígenos	21
1.8.2. Detecção do vírus HIV	21
1.9. Evolução dos testes para HIV	18
2. OBJETIVOS	24
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos	24
3. MATERIAL E MÉTODO	25
3.1. Fonte dos dados	25
3.2. Seleção da amostragem	26
3.3. Requerente das análises	26
3.4. Modalidades de análise	26

1 INTRODUÇÃO

1.1 – Histórico

A sigla AIDS é a denominação original da língua inglesa *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), uma doença causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV (*Human Immunodeficiency Vírus*), identificado há mais de 20 anos pelo grupo de pesquisadores franceses liderados por Luc Montaigner, e recebeu a denominação de LAV (Vírus Associado à Linfadenopatia) por ter sido obtido de paciente com quadro de linfadenopatia crônica. Neste mesmo período, a identificação desse novo vírus foi confirmada nos Estados Unidos da América – EUA- pelo Dr. Robert Gallo, que o denominou de *Human T Lymphotropic Virus type III* (HTLV-III) em função de sua morfologia e tropismo por linhagens celulares de células T CD4+ (PETZ et al,1996).

A síndrome foi primeiramente descrita em 1981, nos EUA, em homossexuais do sexo masculino, anteriormente saudáveis, que apresentaram pneumonia por *Pneumocystis carinii*, sarcoma de Kaposi e comprometimento do sistema imune, o que levou à conclusão de que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível (FAUCI, 2003). Em 1983, foram relatados os primeiros casos de transmissão do HIV por transfusão sanguínea (GALVÃO-CASTRO et al, 1987). Desde sua descoberta, o HIV vem infectando milhões de pessoas em todo o mundo e o resultado desta infecção se reflete em uma destruição contínua do sistema imunológico, acarretando, após um período variável de tempo, no estabelecimento das manifestações clínicas da AIDS (CONNICK, 2005).

A pandemia da AIDS já resultou, até o momento, na morte de cerca da metade de suas vítimas, e, além disso, todas as pessoas infectadas pelo HIV estão sob o risco de adoecerem e morrerem por infecções oportunistas e complicações neoplásicas. (KLATT, 2002).

Estimava-se que até o final do século XX cerca de 100 milhões de pessoas estariam infectadas, a maioria das quais em países subdesenvolvidos. No final de 2003 a estimativa indicava de 38 milhões o número de pessoas vivas infectadas pelo HIV em todo o mundo, e com 2,9 milhões de mortes por

AIDS, naquele ano. Desde 1981, quando foram diagnosticados os primeiros casos, mais de 20 milhões de pessoas morreriam de AIDS (UNAIDS/WHO, 2007).

O professor Galvão Castro da Fundação Oswaldo Cruz e sua equipe foram responsáveis pela identificação do primeiro caso de AIDS e isolamento do vírus HIV, em 1987, no Brasil, a partir de um caso de AIDS adquirida por transfusão sanguínea (GALVÃO-CASTRO et al, 1987).

1.2 – Epidemiologia da Doença

No Brasil, a vigilância epidemiológica da AIDS vem sendo realizada tomando-se como referência a notificação universal dos casos de AIDS, fase mais avançada da infecção pelo HIV, incluída na relação de doenças e agravos de notificação compulsória por meio da Portaria nº 542 de 22 de dezembro de 1986, do Ministério da Saúde, juntamente com a sífilis congênita (BRASIL, 1986).

Com base na notificação da totalidade de casos de AIDS existentes no Brasil e na história natural da infecção, pode-se calcular retrospectivamente o avanço de epidemia no país. A notificação dos casos de AIDS tem sido de grande valor para ajudar no direcionamento da resposta nacional à epidemia, seja nas atividades de prevenção, seja no planejamento das necessidades de assistência (BRASIL, 2004a).

Vários critérios foram propostos, implantados e redefinidos para definição dos casos de AIDS, com fins epidemiológicos e a evolução das definições de casos de AIDS acompanha os avanços tecnológicos e a sua disponibilidade. A primeira definição dos casos de AIDS no mundo foi estabelecida pelo *Centers for Disease Control and Prevention* –CDC- dos Estados Unidos da América em 1982 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004 a). Em 1987, o Ministério da Saúde adotou sua primeira definição para casos de AIDS, restrita a indivíduos com idade igual ou superior a 15 (quinze) anos. A referência para esta definição foi elaborada em 1985 pelo CDC, denominado de “Critério CDC Modificado”, cujo fundamento se baseava na evidência laboratorial da infecção pelo HIV e na presença de doenças indicativas de

imunodeficiência, utilizando-se métodos diagnósticos definitivos (BRASIL, 2004a).

Após várias revisões devido à necessidade de critérios mais simplificados para definição de casos que não dependessem de exames complementares sofisticados, em 1992 foi introduzido no Brasil o **Critério Rio de Janeiro/Caracas**, proposto em reunião organizada pela Organização Panamericana de Saúde-(OPAS) na cidade de Caracas, em fevereiro de 1989. O critério estabelece que o diagnóstico é realizado na identificação clínica de sinais, sintomas e doenças, por experiência de alguns serviços de saúde da cidade do Rio de Janeiro e nessa revisão, a idade também foi diminuída para 13 (treze) anos. (BRASIL, 2004a).

Dados recentes do Relatório Mundial UNAIDS/OMS do ano de 2007 revelaram que apesar da redução da taxa de infecção em alguns países, o número de pessoas vivendo com HIV continua a crescer em todas as regiões do mundo, exceto no Caribe e o número de casos atingiu seu maior nível em 2005 com cerca de 40,3 milhões de pessoas infectadas. Mais de três milhões de pessoas morreram de doença relacionada à AIDS em 2005, dessas, 500.000 eram crianças (UNAIDS/OMS, 2005). Em 2007 foram notificados 2,5 milhões de novos casos de infecção pelo HIV no mundo (UNAIDS/OMS, 2007) (Figura 1).

No Brasil, no período de janeiro 1980 a junho de 2007 foram notificados 474.273 casos da doença, com maior concentração na região Sudeste (289.074 casos) seguida das regiões Sul (89.250), Nordeste (53.089), Centro-Oeste(26.757) e Norte com 16.103 de casos. Em 2006 foram registrados 32.628 casos de infecção pelo vírus do HIV no Brasil e dados referentes ao período de janeiro a junho de 2007 demonstraram 13.071 notificações de novos casos diagnosticados.(UNAIDS/OMS, 2007).

Visão global da infecção do HIV
39,5 milhões de pessoas vivendo com HIV em 2006

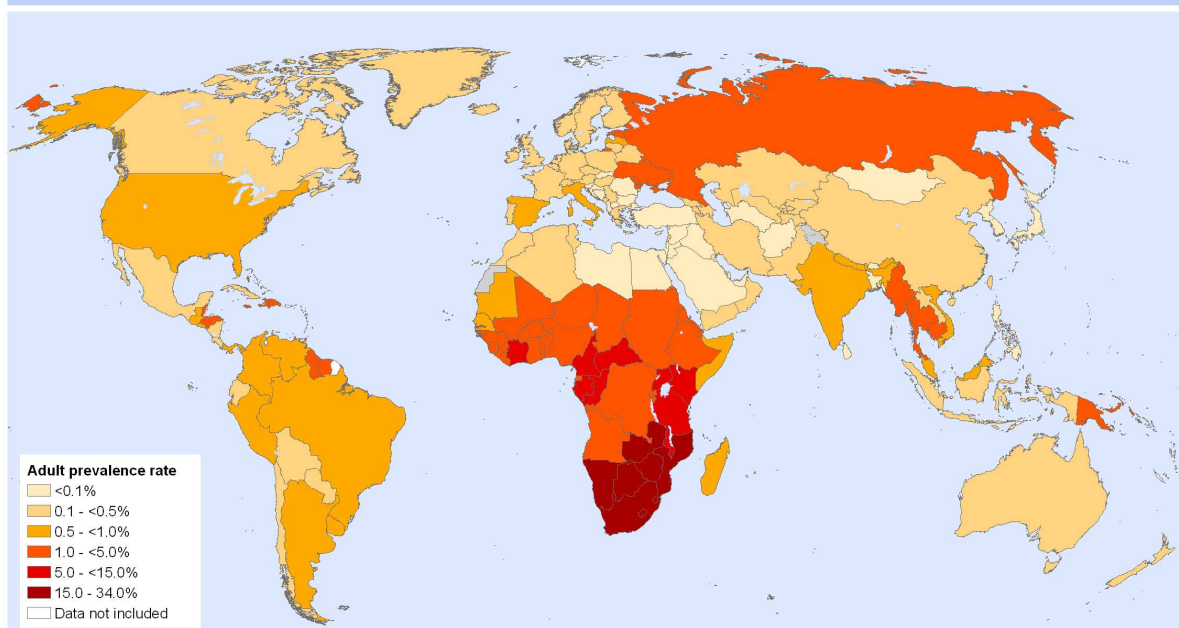


Figura 1. Distribuição do HIV no Mundo
Fonte: UNAIDS/OMS, 2007

A propagação da infecção pelo HIV revela uma epidemia de múltiplas dimensões que vem sofrendo importantes transformações epidemiológicas. Inicialmente restrita aos grandes centros urbanos e marcadamente masculinos, a atual epidemia da AIDS caracteriza-se pelos processos de heterossexualização, feminização, interiorização e pauperização (BRITO *et al.*, 2001). Com isso a infecção pelo HIV deixou de ser restrita às subpopulações consideradas de comportamento de risco, como homossexuais, indivíduos hemofílicos e usuários de drogas injetáveis, e passou a se estender para um universo de possibilidades de transmissão complexo e desafiador no que tange ao domínio do poder de ação da saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil.

Um dos meios de transmissão que mais gera preocupação para a saúde pública é o que se dá através de transfusão de sangue e/ou de componentes sanguíneos contaminados, chegando a representar, no Brasil, mais de 15% do total de casos de AIDS no início da década de 1980. Em 1988, por meio da Lei nº 7649/88 estabelece a obrigatoriedade da testagem sorológica do HIV em todos os Serviços de Hemoterapia no país, com isso o número de casos de AIDS transfusional vem decaindo progressivamente e hoje é inferior a 1% do

total, de acordo com o boletim epidemiológico da Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS, de 01 de dezembro de 2007 (CNDST e Aids, 2007). Porém, estima-se que a chance de um indivíduo que recebeu uma transfusão de sangue contaminado com o HIV vir a se infectar é de mais de 90%, o que significa dizer que a transmissão pela transfusão é muito eficiente (PETZ *et al.*, 1996).

1.3- O vírus

O HIV é um vírus RNA (gênero *Lentivirus*) pertencente à família *Retroviridae* e ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos. Possui e necessita de uma enzima denominada transcriptase reversa para multiplicar-se, sendo esta enzima responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia de DNA, para integrar-se ao genoma do hospedeiro (CASSEB *et al.*, 2006).

Por ocasião da multiplicação viral, o DNA sintetizado pode se incorporar ao material genético celular e ser transmitido às células filhas (CONSTANTINE, 1991). Isolados virais, obtidos em humanos, são agrupados em HIV-1 e HIV-2, e subtipados de acordo com suas propriedades estruturais e genômicas (CASSEB, DUARTE, 2006).

O HIV-1 foi inicialmente isolado em 1980, porém no ano de 1986 foi isolado na África Ocidental um segundo vírus com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2, mas com algumas glicoproteínas do envelope diferentes o suficiente para não ser detectado pelos testes da época, os quais logo foram substituídos por técnicas que permitiam revelar os dois tipos de vírus (BERTOZZI *et al.*, 2006).

Recentemente, têm sido descritas variantes genômicas (subtipos), tanto de HIV-1 quanto de HIV-2, em pacientes infectados procedentes de diferentes regiões geográficas. Os isolados de HIV-1 são classificados em 3 grupos de variantes genômicas, determinados através da técnica de seqüenciamento e genotipagem do HIV: M (major), O (outlier) e N (new). O grupo M é o mais encontrado no mundo e evoluiu geneticamente para formar os subtipos que vão de A ao J. No Brasil há predominância do subtipo B (80% das infecções), seguidos dos subtipos F e C (MYERS, 1995) e nos Estados Unidos da América

e Europa , o subtipo B do HIV-1 é responsável pela quase totalidade das infecções.

No que diz respeito ao HIV-2, descrevem-se cinco subtipos: A, B, C, D, e E, sendo pouco freqüente os registros de infecção por este tipo do vírus HIV nos Estados Unidos, sendo o mesmo restrito à África Subsaariana (SANTORO *et al.*, 2000; CASSEB; KOMNINAKIS, ABDALLA, L. *et al.*, 2003).

O HIV-1 e o HIV-2 apresentam semelhança genética de aproximadamente 40 a 45%, o que justifica a possível reação cruzada nos testes sorológicos. Esta variabilidade de subtipos pode causar diferentes índices de transmissibilidade e / ou patogenicidade (KNIGHT, PATTERSON, 1997), além de confundir as estratégias laboratoriais, pois a sensibilidade e especificidade analítica dos testes podem diferir com relação às diferentes variantes virais (HU *et al.*, 1996).

O genoma do HIV, similar aos demais retrovírus, contém três principais genes: *gag*, *pol* e *env* e estes genes codificam os principais componentes estruturais e funcionais do HIV, incluindo as proteínas do envelope e a enzima transcriptase reversa. Os principais componentes codificados por *env* são as glicoproteínas do envelope: gp160, gp120 e gp41 e os codificados pelo gene *gag* incluem as proteínas do núcleocapsídeo “core” p55, p40, p24 (antígeno do core), p17 (matriz), e p7 (núcleocapsídeo). Já as proteínas importantes codificadas pelo gene *pol* são as enzimas p66 e p51 (transcriptase reversa), p11 (protease) e p32 (integrase) (LIMA *et al.*, 2006). (Figura 2).

1.4- Formas de Transmissão

As principais formas de transmissão do HIV 1 e 2 são: sexual, sangüínea ,em receptores de sangue ou hemocomponentes não testados, usuários de drogas injetáveis, pré-natal, transmissão da mãe para o filho durante a gestação, parto ou por aleitamento materno e transplante de órgãos. Além destas formas mais freqüentes, pode ocorrer em menor escala a transmissão ocupacional, ocasionada por acidente de trabalho, em profissionais de saúde que sofrem ferimentos com instrumentos pérfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes infectados pelo HIV (BERTOZZI *et al.*, 2006).

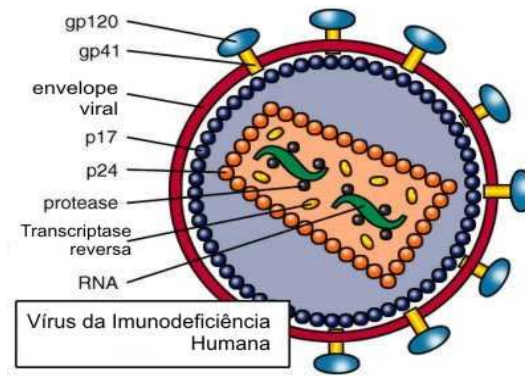


Figura 2. Morfologia do vírus HIV

Fonte: www.avert.org

1.5- Infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: infecção aguda, fase assintomática, também conhecida como latência clínica, fase sintomática inicial ou precoce e AIDS. A infecção aguda ocorre em cerca de 50% a 90% dos casos e o tempo entre a exposição e a manifestação dos sintomas varia de 5 a 30 dias e duram, em média, 14 dias. Após a resolução da fase aguda, ocorre a viremia que se estabiliza em níveis variáveis, definido pela velocidade da replicação e depuração viral e na fase assintomática, são poucas ou inexistentes as alterações no estado geral. Porém, há dois aspectos muito importantes, as infecções oportunistas e certos tipos de câncer, ambos decorrentes da imunossupressão, marca principal da síndrome (PETZ *et al.*, 1996). Na fase sintomática inicial, podem surgir sinais e sintomas inespecíficos, de intensidade variável e processos oportunistas, principalmente em pele e mucosas. Dentre estes processos, destacam-se: a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, a tuberculose, a toxoplasmose cerebral, as micoses de maneira geral, principalmente as infecções orais e esofagianas por *Candida albicans*, as micobactérias atípicas e as infecções intestinais por *Criptosporidium* e *Balantidium*. Já as neoplasias mais frequentes são o sarcoma de Kaposi, os linfomas cerebrais, o melanoma, o câncer invasivo do colo de útero, o câncer de pulmão, entre outros (MOLLINSON *et al.*, 1996).

Logo após haver a interação vírus-hospedeiro, na fase mais precoce da infecção, o sistema imunológico apresenta capacidade de resposta imune

satisfatória tanto por meio de resposta humoral, anticorpos anti-HIV, como celular, respostas das células T citotóxicas. Embora, a maioria das proteínas virais do HIV, incluindo a p24 e gp41, sejam altamente imunogênicas, as respostas humorais variam de acordo com a carga viral e a competência imunológica do hospedeiro. A antigenicidade desta variedade de componentes provê os meios de detecção de anticorpos, que é a base da maioria dos testes laboratoriais para o HIV (FAUCI *et al.*, 1996).

Anticorpos contra o HIV aparecem principalmente no soro ou plasma de indivíduos infectados, em média, 3 a 12 semanas após a infecção. O período compreendido entre o início da doença e o aparecimento dos anticorpos é denominado de janela imunológica. Durante este período os níveis de anticorpos anti-HIV são muito baixos e não detectáveis pelos testes disponíveis (Figura 3).

Após a soroconversão os anticorpos atingem níveis detectáveis e persistem durante toda a vida (BERTOZZI *et al.*, 2006).

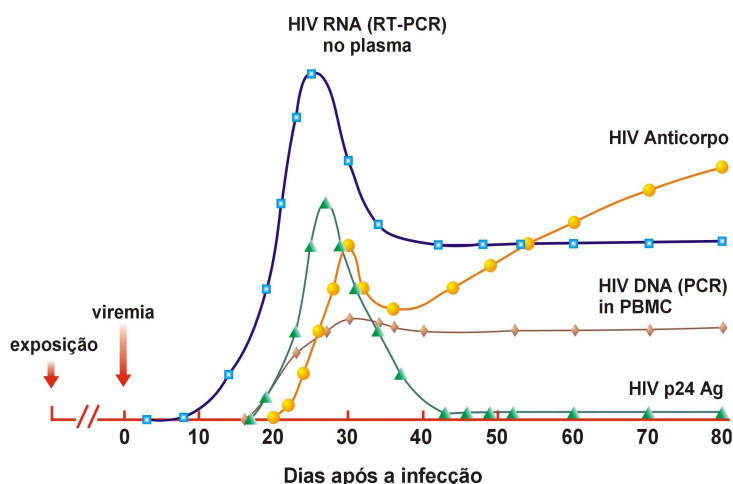


Figura 3. Curso da infecção pelo HIV na ausência de terapia anti-retroviral.

Fonte: COVAS, 2007.

1.6- O impacto econômico da infecção pelo HIV no Brasil

Os impactos sociais da AIDS são de extrema significância, seja por conta do aumento do número de infectados pelo HIV, seja pela letalidade da doença. Seus reflexos na economia são igualmente relevantes, pois, na grande maioria dos casos, a doença atinge a população economicamente ativa, e os

custos do tratamento são bastante elevados. No caso específico do Brasil, deve-se acrescentar a esse cenário o fato de que os pacientes HIV/AIDS têm sido assistidos, com maior freqüência, em hospitais públicos credenciados e ambulatórios especializados, localizados em todas as regiões do país. Existem, porém, novas formas de atendimento introduzidas pela Coordenação Nacional de DST e Aids (CN DST/AIDS), como é o caso dos Hospitais-Dia e da Assistência Domiciliar Terapêutica (NUNES, 1998).

Estudos realizados por Medice e Beltrão, em 1996, demonstram os custos estimados com cuidados médicos em pacientes infectados pelo HIV, em 16.689 dólares por ano por paciente, muito próximo dos 17.731 dólares estimados para o Sistema Público de Saúde na Inglaterra, no mesmo período. Deste total, cerca de 38,2% eram gastos com medicamentos e 61,8% compunham outros gastos com custos de pagamento de pessoal, internações, exames de diagnósticos e outros. Vale ressaltar a observação de André Nunes (1998):

“... O aumento com gastos em medicamentos, ocorridos nos últimos anos, não reduziu os gastos com internações”.

Em 1996, o Ministério da Saúde estimou em um bilhão de dólares os gastos com a aquisição de medicamentos. Para cumprir com rigor a Lei Federal Nº 9313 de novembro de 1996 (BRASIL, 1996) - que assegura aos portadores de HIV e doentes com AIDS o acesso aos medicamentos necessários para o tratamento, estimou-se em uma cifra de 2.29 bilhões de dólares o custo para aumento na capacidade de enfrentamento da epidemia. A Declaração de Compromisso sobre HIV e Aids das Nações Unidas traz, em suas diretrizes, três itens de interesse direto: profilaxia e exposição do HIV para profissionais de saúde; acesso à profilaxia primária e secundária de doenças oportunistas; acesso ao tratamento de doenças oportunistas e à execução de programas efetivos de ampla escala no tratamento dos portadores de HIV/AIDS (NUNES, 1998).

O custo médio por internação por alguma doença relacionada à AIDS, paga pelo Sistema Único de Saúde – SUS gira em torno de R\$ 700,00. O custo

com medicamentos de primeira linha, que são produzidos no Brasil, é de aproximadamente US\$ 600/paciente ao ano. Estes medicamentos foram distribuídos para 170.000 pacientes no ano de 2006, resultando em um gasto aproximado de US\$ 450 milhões. Os anti-retrovirais de segunda linha, ou importados, custam aos cofres públicos US\$ 1,380 ao ano por paciente (PORTELA, 2006). Existem também os custos previdenciários relacionados à aposentadoria e licença para tratamento de saúde de pacientes diagnosticados positivos para o vírus do HIV, cujos parâmetros da Lei Federal nº 7.670 de 08 de dezembro de 1988 (BRASIL, 1988) destacam:

“Estende aos portadores do vírus do HIV os benefícios de: licença para tratamento de saúde; aposentadoria; pensão especial; auxílio doença; levantamento de valores correspondentes ao FGTS e/ou pecúlio, independentemente de rescisão contratual”.

No ano de 2005 foram registrados 3,25 milhões de doações de sangue no Brasil (UNAIDS/OMS, 2005). Para cada unidade de sangue total doada, foram produzidos até 04 (quatro) tipos de hemocomponentes diferentes, com possibilidade de contaminação pelo vírus HIV em até 04 (quatro) possíveis receptores destes componentes sanguíneos caso o doador seja portador do vírus da imunodeficiência humana. Os custos da triagem sorológica variam entre US\$ 4.70 a US\$ 9.50 por amostra de pacientes em laboratórios de análises clínicas ou por amostras de possíveis doadores de sangue em Serviços de Hemoteria (KOTHE *et al*, 2003).

1.7- Diagnóstico Sorológico do HIV

Em 1985 foram liberados os primeiros conjuntos de diagnósticos para detecção de anticorpos anti-HIV, estabelecendo o ensaio imunoenzimático (Enzyme Linked Immunosorbent Assay - ELISA) para HIV-1 como a primeira ferramenta de triagem diagnóstica. A sua implantação ocorreu, primeiramente,

nos Serviços de Hemoterapia e, posteriormente, como método diagnóstico para os indivíduos de risco para a infecção pelo HIV-1 (JOON-SUP, 2006).

A detecção de anticorpos tem sido a principal ferramenta utilizada no diagnóstico da infecção pelo HIV em laboratórios de saúde pública e na triagem sorológica de doadores em Serviços de Hemoterapia (JUNG-AH, 2005).

Devido ao avanço da infecção por HIV, que atingiu a marca de 29.166 casos de AIDS notificados, o governo Federal Brasileiro estabeleceu um programa nacional para diagnóstico, monitoramento e tratamento de pacientes com HIV/AIDS. Este programa tem merecido reconhecimento internacional por tratar das questões relativas a HIV/AIDS, tendo a distribuição gratuita de medicamentos antiretrovirais a indicação de um dos pontos fortes do Programa (CASSEB, DUARTE, 2006).

Quanto ao diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV, o Ministério da Saúde (MS), por meio da Portaria nº 59 de 28 de janeiro 2003, estabeleceu a sub-rede de Laboratórios do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (PNDST/AIDS) sob a Coordenação Nacional de DST/AIDS (CNDST/AIDS) do MS, formada pelos laboratórios de referência estaduais, municipais e federais, como também instituiu centros colaboradores as seguintes instituições:

- Departamento de Imunologia/ IOC/ FIOCRUZ;
- Departamento de Reativos/ Biomanguinhos / FIOCRUZ;
- Laboratório Avançado de Saúde Pública/ IPFM / FIOCRUZ;
- Instituto Nacional de Controle de Qualidade e Saúde/ FIOCRUZ;
- Departamento de Doenças Infecto Parasitárias/ EPM/ UNIFESP;
- Setor de Sorologia/ DBM/ Instituto Adolfo Lutz.

Os centros colaboradores têm como atribuição assessorar nas questões de padronização técnica, desenvolvimento científico e tecnológico, capacitar recursos humanos, realizar procedimentos laboratoriais de alta complexidade e avaliação externa da qualidade dos testes para detecção do anti - HIV (BRASIL, 2003).

Quanto aos Serviços de Hemoterapia, estes são regulados por legislação específica, a Resolução RDC nº 343 de 13 de dezembro de 2002, revogada pela Resolução RDC 153 de 14 de junho de 2004, que estabelece o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. Esta Resolução torna obrigatória a realização de dois (02) testes diferentes e concomitantes, para triagem sorológica para o HIV antes da liberação de bolsas de sangue e hemocomponentes para uso, ou seja, “um dos testes deve ser imunoenzimático e o segundo poderá ser por outra técnica com princípio metodológico ou antigênico distinto do primeiro” (BRASIL, 2004, 2002).

No que concerne ao diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV, A Portaria nº 488 de 17 de junho de 1998, da Secretaria de Vigilância Sanitária assim como a Portaria nº 59 de 28 de janeiro 2003, do Ministério da Saúde, estabelecem o fluxo para diagnóstico do HIV para indivíduos a partir dos dois (02) anos de idade que deverá ser seguido pelas Unidades Hemoterápicas e Laboratórios de Análises Clínicas, públicos, privados ou conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS), respectivamente (figuras 3 e 4) (BRASIL, 2003, 1998). preconizando a realização de um teste imunoenzimático – ELISA - para a triagem sorológica do HIV e em outro kit de composição antigênica, metodologia ou fabricante diferente. As amostras com resultado positivo na triagem sorológica devem ser confirmados, posteriormente, pelo método de Imunofluorescência Indireta ou pelo Western Blot (Figura 4) (BRASIL, 2003, 1998).

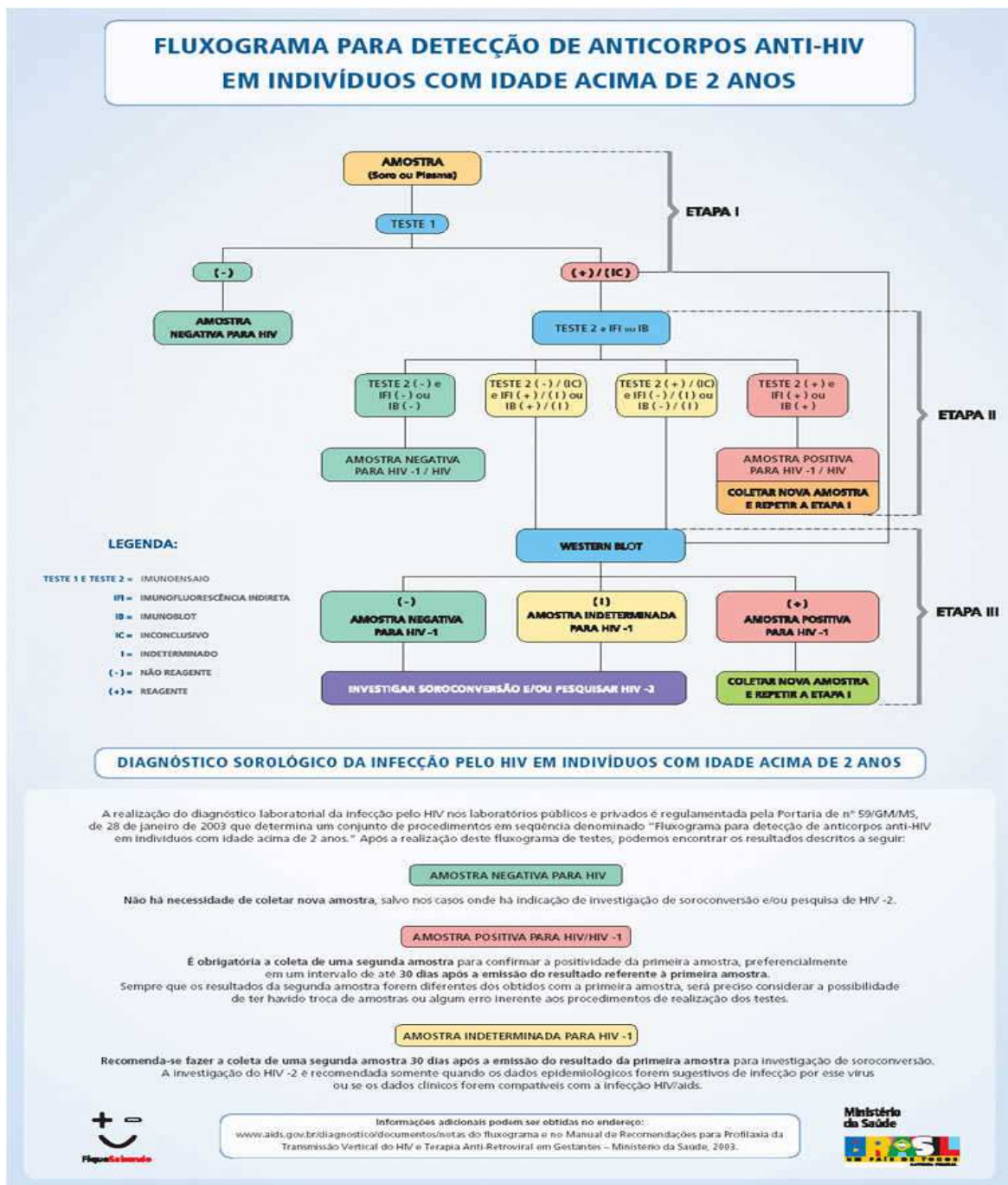


Figura 4: Fluxograma para diagnóstico do HIV em indivíduos com idade acima de 02 anos preconizado para Laboratórios de Análises Clínicas (BRASIL, 2003).

Fonte: www.aids.gov.br

FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DO HIV EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA DE 02 ANOS

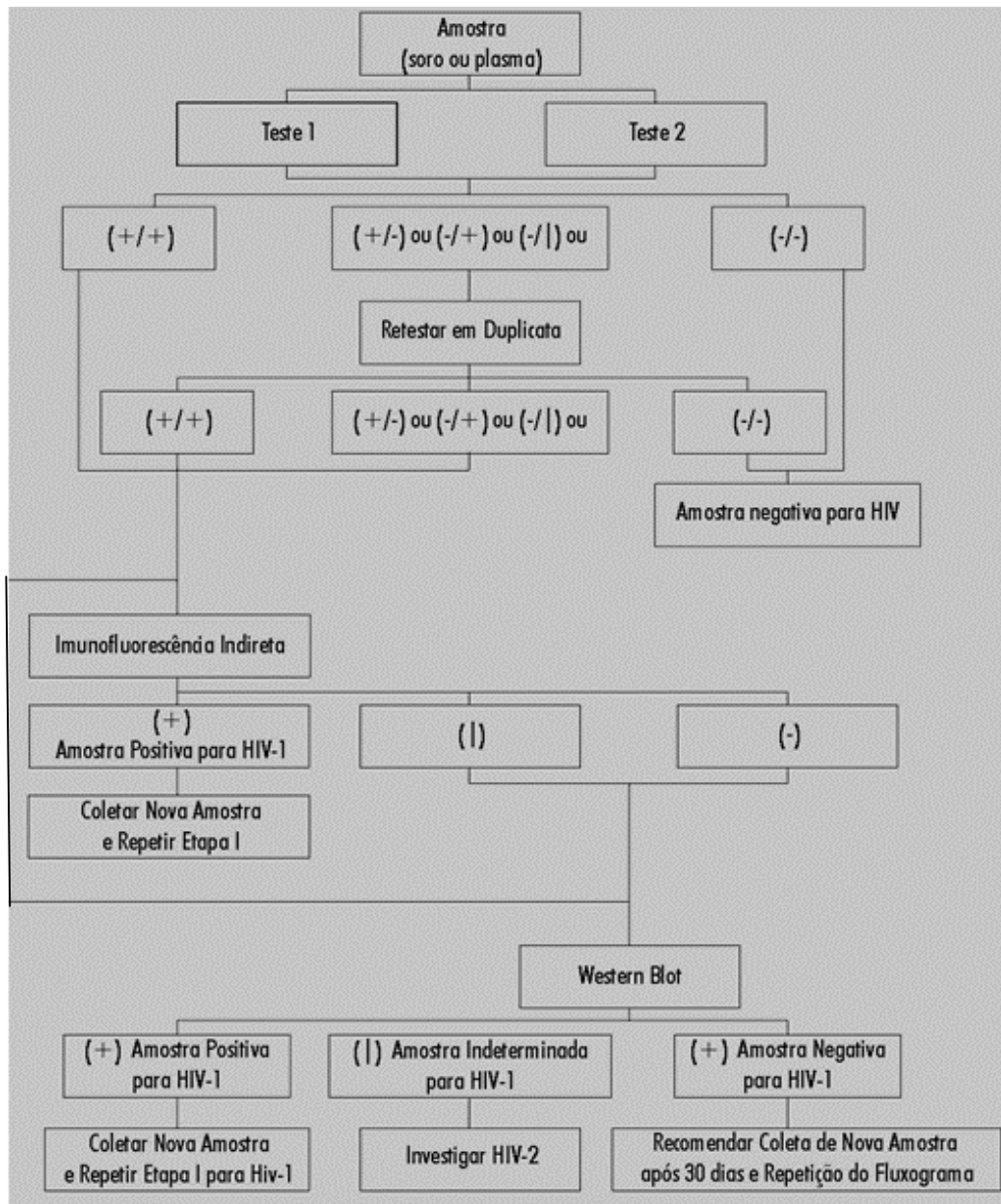


Figura 5: Fluxograma para diagnóstico do HIV em indivíduos com idade acima de 02 anos preconizado para serviços de Hemoterapia (BRASIL, 1998).

Muitas metodologias foram desenvolvidas e aplicadas à utilização rotineira para o estudo de marcadores biológicos e sorológicos, associados à infecção e doença causadas pelo HIV. Tais metodologias podem ser divididas basicamente nos seguintes grupos (FERREIRA, ÁVILA, 2001):

- determinação sorológica de anticorpos circulantes;
- detecção e quantificação de antígenos virais (Ag p24);
- isolamento do vírus;

- detecção e quantificação de genomas, cDNA ou RNA (ensaios de amplificação de ácidos nucleicos); e
- testes úteis ao prognóstico, como níveis de células T CD4+ e da proteína β -2 microglobulina.

Na tabela 1, estão identificados os principais testes diagnósticos utilizados na detecção da infecção causada pelo HIV aprovados pela “*Food and Drug Administration*” (FDA), principal agência reguladora americana (MYLONARKIS *et al.*, 2000):

Conceitualmente os testes sorológicos para o HIV podem ser considerados de triagem e confirmatórios.

Tabela 1: Testes diagnósticos para a infecção causada pelo HIV.

Categoria/ Teste	Uso Clínico	Comentários
Testes para anticorpos/ <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Triagem primária	Sensibilidade 100% e especificidade igual ou superior a 99,5%. Pacientes recentemente infectados apresentam um período chamado “janela imunológica” (período de tempo entre a aquisição da infecção e a soroconversão).
Western blot (WB)	Mais comum teste confirmatório	Especificidade de cerca de 99,5%. De 4% a 20% dos soros repetidamente reativos no ELISA (HIV-1) são indeterminados no Western blot.
Imunofluorescência indireta (IFI)	Confirma a presença de anticorpos anti-HIV	Sensibilidade e especificidade similares ao Western blot.
Detecção de antígenos virais/Antígeno p24 (ELISA)	Diagnóstico auxiliar	Usado para avaliar a doença sintomática aguda, e como um teste de triagem para reduzir a “janela imunológica” em doadores de sangue.
Detecção de ácidos nucleicos/Reação em cadeia da polimerase (PCR) e reações de “Branched-DNA”	Monitora a progressão da infecção e a eficácia da terapia anti-retroviral	Útil no diagnóstico da infecção aguda em pacientes de alto risco com Western blot negativo ou indeterminado.
Cultura viral/Cultura do HIV	Diagnóstico auxiliar	Muito específico, porém, relativamente insensível devido a vários graus de viremia encontrados e dificuldades técnicas.

1.7.1-Testes de Triagem

A triagem sorológica para o HIV consiste na primeira etapa da testagem das amostras de soro ou plasma de doadores de sangue ou de pacientes, e os kits utilizados podem ser baseados em uma das seguintes metodologias:

- **ELISA** (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) é o ensaio mais freqüentemente empregado na detecção de antígenos e/ou anticorpos anti-HIV, sendo o teste de escolha na triagem de doadores por sua facilidade de automação, custo relativamente baixo e elevada sensibilidade e especificidade. Seu formato é o mais apropriado para a triagem de um grande número de amostras; e seu princípio básico é a imobilização de um dos reagentes, antígeno ou anticorpo, em uma fase sólida, enquanto outro reagente pode ser ligado a uma enzima, preservando tanto a atividade enzimática como as atividades antigênica ou imunológica do reagente ligado. A presença de antígenos ou anticorpos pode ser detectada pelo desenvolvimento de um produto final colorido, cuja intensidade é medida por espectrofotômetro com comprimento de onda indicado pelo fabricante do kit de diagnóstico empregado. A intensidade da coloração é diretamente proporcional à presença de antígenos/anticorpos na amostra (Figura 6) (LING-JU, 2005). Os resultados são liberados como “Reagente” e “Não Reagente” de acordo com o limiar de reatividade do teste ou *cut-off*, em torno do qual serão expressos os resultados do ensaio segundo cálculos determinados pelos fabricantes de cada conjunto para diagnóstico utilizado (NOVACK *et al*, 2006).

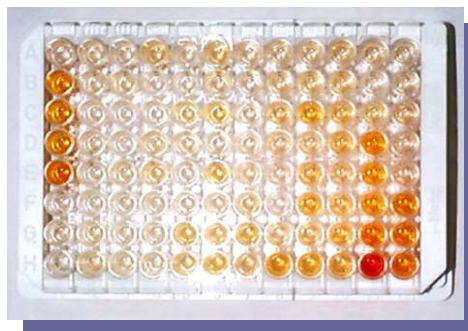


Figura 6 Microplaca de ELISA

Fonte: Fotografia do Laboratório de Sangue e Hemoderivados

- **Quimioluminescência** São reações que conduzem a emissão de luz a partir de complexos fluorescentes, acridina, rutênio, etc, que podem ser iniciados química ou eletricamente. A reação ocorre em etapas distintas, onde o soro ou plasma do doador ou do paciente é incubado frente a antígenos ou anticorpos marcados com biotina e exposto a anticorpo marcado com substância luminescente (conjugado). Na segunda etapa, o anticorpo ou o antígeno presente na amostra do doador ou paciente se liga à micropartícula marcada por streptavidina e exposta a campo elétrico, no caso da eletroquimioluminescência, ou a substrato luminescente, no caso da quimioluminescência, e a luz emitida é detectada e amplificada por um fotomultiplicador. A concentração de anticorpos ou antígenos é diretamente proporcional à quantidade de luminescência emitida. Possuem sensibilidade comparável aos testes ELISA, entretanto necessitam de equipamento específicos para sua realização (MORIMURA *et al*, 2006).

- **Aglutinação** (teste simples). Este ensaio caracteriza-se pela formação de agregados visíveis como resultado da interação de anticorpos específicos e partículas insolúveis que contêm determinantes antigênicos em sua superfície. A aglutinação pode ocorrer tanto com partículas que apresentam determinantes antigênicos naturais em sua superfície, hemácias, bactérias protozoários, etc, como partículas inertes, látex, poliestireno ou mesmo com células antigenicamente modificadas não relacionadas, hemácias, bactérias, às quais adsorvem ou se fixam antígenos solúveis. No primeiro caso a reação é dita aglutinação direta, e no segundo, aglutinação indireta ou passiva. A forma de visualização depende de cada produto ou fabricante além do tipo de partícula e fase sólida utilizada. Os testes podem ser realizados em placas (Figura 7), lâminas de vidro ou cartões de plástico (BRANSON, 2000).

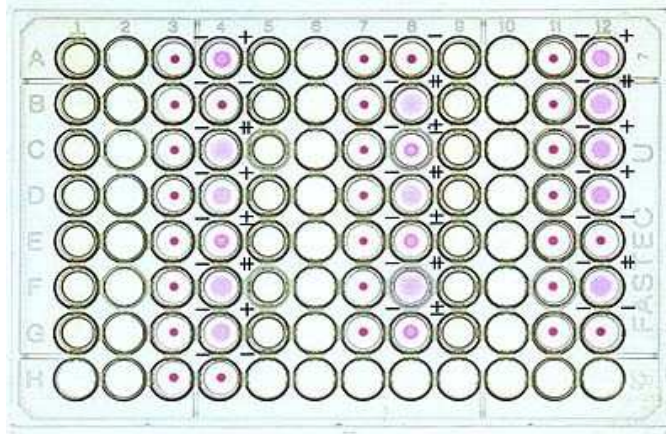


Figura 7: Ensaio de aglutinação.

Fonte: Laboratório de Sangue e Hemoderivados

- Testes rápidos** possuem sistema de leitura visual, o que dispensa o uso de equipamento laboratorial, facilitando sua aplicabilidade em estudos epidemiológicos e em laboratórios de pequeno porte. Estes testes são denominados imunocromatográficos, e empregam geralmente antígenos virais fixados a um suporte sólido, como membranas de celulose ou *nylon*, látex, micropartículas ou cartelas plásticas (Figura 8). São de simples execução e possuem sensibilidade comparável aos testes ELISA. Entretanto, por se tratar de leitura visual, deverá ser executado por técnico experiente. A utilização destes testes tem uso restrito devido ao seu alto custo por ensaio realizado (KISSIN et al, 2008).

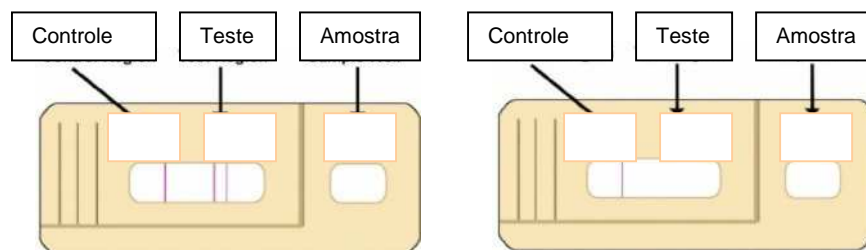


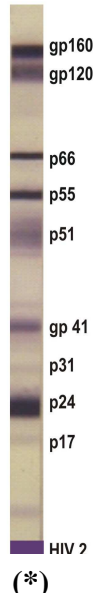
Figura 8: Teste rápido com resultado positivo e negativo

1.7.2 – Testes Confirmatórios

São testes que apresentam maior especificidade, portanto, são utilizados para confirmar os resultados positivos obtidos nos testes de triagem e são representados pelas seguintes metodologias:

- **Western-Blot (WB)** é considerado “padrão ouro” para confirmação do resultado reativo obtido na etapa de triagem. Tem alta especificidade e sensibilidade, entretanto, seu custo é elevado. O antígeno viral é fracionado através da técnica de eletroforese em um gel de poliacrilamida com sulfato de duodecil sódio (SDS PAGE) de acordo com o peso molecular. Em seguida, os antígenos assim separados são transferidos para uma membrana, geralmente de nitrocelulose. A partir desta fase, o teste segue o mesmo princípio do ELISA, entretanto a detecção da sua reação é realizada por cromatografia, nas próprias tiras de nitrocelulose. Na técnica de WB, existe a possibilidade de se revelar a presença de anticorpos contra nove (9) proteínas do HIV: gp160, gp120, gp41, p66, p51, p31, p55, p24, p17 mais a gp 36, que caracteriza o HIV-2 (LAKSHMI, PONAMGI, 2002), e sua interpretação é estabelecida pelo fabricante do kit (Quadro1).

Quadro 1. Critérios de interpretação das bandas identificadas no Western Blot



Padrão	Interpretação
Nenhuma banda viral específica presente	Negativo
Detecção de anticorpos contra p17 (unicamente) e ausência total de outras bandas.	Negativo
Detecção de 2 ENV (gp160/gp41 e gp120) e GAG (p17, p24, p55) ou POL (p31, p51, p66).	HIV-1 Positivo
Detecção de 2 ENV (gp160/gp41 e gp120) e GAG (p17,p24, p55) ou POL (p31, p51, p66) e a banda específica de HI V- 2 é visível	HIV-1 Positivo com indícios de HIV-2
Quaisquer bandas virais específicas presentes mas o padrão não satisfaz os critérios para POSITIVO	Indeterminado
Quaisquer bandas virais específicas presentes mas o padrão não satisfaz os critérios para POSITIVO e a banda específica de HIV- 2 é visível.	Indeterminado com Indícios de HIV-2

* perfil de distribuição das bandas no Western Blot

• **Imunofluorescência Indireta (IFI)**, (Figura 9) empregada também como teste confirmatório, utiliza antígenos padronizados fixados a lâminas de vidro. A amostra de soro ou plasma é diluída, colocada sobre o antígeno e incubada para permitir a formação do complexo antígeno-anticorpo. Após lavagens, a preparação é incubada com o conjugado fluorescente e, se houver anticorpo no soro, o conjugado reage com o anticorpo específico para o antígeno. A substância mais comumente utilizada é o isotiocianato de fluoresceína ligada à anti-imunoglobulina (fluorocromo) (FITC). Requer para leitura um microscópio de fluorescência. As células coradas são examinadas num microscópio que as expõe a luz ultravioleta, capaz de excitar o corante fluorescente, o qual emite luz num comprimento de onda característico visualizado por meio de filtros adequados. O anticorpo liga-se ao antígeno intracelular; anti-Ig marcado com fluoresceína liga-se ao anticorpo; fluorescência visualizada em microscópio UV. A interpretação dos resultados se dá em função do percentual de células que apresentam fluorescência (COVAS, HADDAD, 2007).

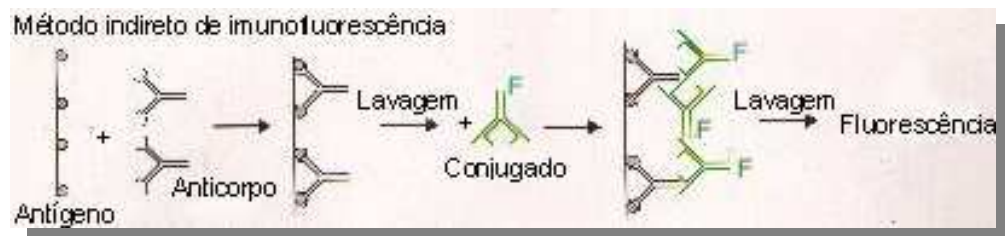


Figura 9: Ensaio de IFI.

Fonte: Ferreira & Ávila, 2001.

1.8 – Outros Testes

1.8.1 - Pesquisa de Antígenos

Os testes que pesquisam o antígeno p24 possuem indicação no diagnóstico laboratorial precoce de infecções pelo HIV, no recém-nascido de mãe soropositiva (JUNG-AH *et al*, 2005). Este teste quantifica a concentração da proteína do *core* viral - p24 – presente no plasma ou no sobrenadante de cultura de tecido. Embora esta proteína esteja presente no plasma do paciente em todos os estágios da infecção pelo HIV, sua maior prevalência ocorre antes da soroconversão e nas fases mais avançadas da doença. O teste é baseado no método ELISA, sensibilizado com anticorpos monoclonais anti-p24.

1.8.2 - Detecção do Vírus HIV

Testes de detecção do vírus, ou de suas partículas, são mais complexos e de custo elevado e por isso restritos a ensaios clínicos e pesquisas. Algumas metodologias são empregadas na rotina de tratamento e acompanhamento do doente e não para o diagnóstico. Dentre estas, estão os testes de amplificação do genoma do vírus (carga viral): análise quantitativa da carga viral por técnicas baseadas na amplificação de ácidos nucleicos. Têm alta sensibilidade, permitindo o acompanhamento da resposta à terapêutica anti-retroviral, contagem de TCD4+ em sangue periférico. A contagem de células TCD4+ em sangue periférico mede a imunocompetência celular e é útil no acompanhamento de soropositivos (SIGALL, 2005).

1.9– Evolução dos Testes para HIV

Desde sua introdução em 1985, os testes de triagem e confirmatórios empregados no diagnóstico sorológico do HIV estão em constante evolução tecnológica. A busca por testes mais sensíveis e específicos levou ao desenvolvimento de ensaios de diferentes gerações classificados comercialmente, de acordo com antígeno empregado. São denominados de testes de 1ª geração aqueles obtidos por lise viral a partir de cultivo do vírus

em linfócitos humanos cuja sensibilidade e especificidade eram prejudicadas pela presença de proteínas contaminantes provenientes das células de cultivo do vírus. Estes foram denominados testes de primeira geração e o período de janela imunológica era de, aproximadamente, 44 dias. Os testes de 2ª geração surgiram em 1988 e empregam proteínas recombinantes, obtidas a partir da inserção de um fragmento do genoma viral em um veículo biológico (bactérias, leveduras ou linhagens celulares) resultando em um antígeno (Ag) pelo veículo modificado. A janela imunológica para estes testes oscila por volta de 33 dias (DUARTE et al., 2001).

Ensaio de 3ª geração foram lançados no mercado em 1989 e empregam peptídeos sintéticos, obtidos após a determinação da seqüência de aminoácidos de um antígeno. A mesma pode ser construída a partir de um pool de aminoácidos livres, usando um sintetizador de peptídeos. O período de janela para estes testes é de 22 dias, em média. Em 1995, foram desenvolvidos conjuntos que detectam simultaneamente anticorpos anti- HIV - 1, HIV-2 e HIV "O" (capazes de detectar o grupo "O"). Os testes de 4ª geração (combinados), compreendem combinações de antígenos e de anticorpos das diferentes gerações. Foram lançados no mercado a partir de 1997 e reduziram para 17 a 18 dias o período de janela imunológica (SAEZ-ALQUEZAR, 2008).

Testes que detectam antígenos ou anticorpos anti-HIV1 e 2 devem possuir alta sensibilidade (100%) e especificidade (> ou = a 99,5%) a fim de impedir a ocorrência de resultados falso-negativos e falso-positivos, respectivamente. Resultados falso-negativos acarretam risco sanitário, constituindo agravo à saúde. Resultados falso-positivos expressam prejuízo social ao paciente ou ao doador. Desta forma, o emprego de reagentes de alta especificidade e sensibilidade é fundamental à garantia da qualidade dos testes executados, conferindo confiabilidade aos resultados obtidos, tão necessários ao correto diagnóstico desta doença (CONSTANTINE, 1993; BRASIL, 1996).

A sensibilidade analítica é avaliada pela incidência de resultados verdadeiramente positivos obtidos quando o teste é aplicado em indivíduos sabidamente portadores da doença em questão. A especificidade analítica é a incidência de resultados verdadeiramente negativos obtidos quando o teste é aplicado em indivíduos sabidamente não reagentes para a doença em questão (CONSTANTINE, 1993).

Em resumo, a segurança e confiabilidade dos testes para diagnóstico sorológico do HIV dependem, entre outros parâmetros, da sua sensibilidade e especificidade. Levando em consideração o grande número de conjuntos disponíveis para o diagnóstico do HIV, torna-se necessário a realização do controle da qualidade destes produtos antes de sua liberação para o mercado nacional (BRASIL; LAKSHMI, PONAMGI, 1996; 2002).

O monitoramento efetivo dos conjuntos para diagnóstico de uso “in vitro” para a detecção de anti-HIV, encontra-se regulamentado por força de legislação sanitária tornando obrigatória a avaliação da sua qualidade antes do mesmo ser disponibilizado no mercado através da Portaria nº 8 de 23 de janeiro de 1996 da Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde (BRASIL, 1976; 1996).

Neste contexto, o Laboratório de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Imunologia do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (LSH/DI/INCQS), atende à demanda da Agência Nacional de Vigilância Sanitária/MS, analisando sistematicamente kits de diagnóstico para doenças transmissíveis pelo sangue e reagentes imunohematológicos, através de análise prévia, fiscal e de controle, quanto aos parâmetros de sensibilidade e especificidade diagnóstica, empregando painéis sorológicos específicos.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Contribuir para a melhoria do diagnóstico da infecção pelo HIV, assim como para a triagem sorológica, realizados em laboratórios de Análises Clínicas e Unidades Hemoterápicas, através da análise dos dados disponíveis sobre a qualidade dos reagentes empregados para essas análises.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar retrospectivamente os dados referentes às amostras de conjuntos diagnósticos empregados na triagem sorológica e no diagnóstico do anti-HIV analisados no INCQS, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2006, quanto a sua sensibilidade e especificidade analítica quanto aos aspectos gerais e técnicos;
2. Avaliar os tipos de antígenos e suas regiões imunodominantes utilizadas na sensibilização dos conjuntos para o diagnóstico do anti-HIV analisados no INCQS;
3. Avaliar os resultados das análises da rotulagem dos conjuntos para diagnóstico do anti-HIV, frente aos critérios preconizados pela legislação vigente;
4. Adicionalmente, avaliar os dados obtidos sobre os conjuntos para o diagnóstico do anti-HIV empregados nas Unidades Hemoterápicas durante inspeção nestes serviços e correlaciona-los com os kits avaliados no INCQS.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Fonte dos dados

Para a realização, deste trabalho foram utilizadas as informações constantes nos seguintes segmentos:

- Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA 2000) do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) - sistema utilizado no cadastro e controle das amostras analisadas no INCQS, permitindo a rastreabilidade desde entrada até a emissão do laudo analítico.
- Cadernos de Registros para conjuntos de diagnósticos *in vitro* do LSH; incluem os dados referentes aos ensaios realizados para cada produto no que diz respeito ao quantitativo de amostras analisadas, número dos protocolos de análises, número de amostras utilizadas, além de cálculos de sensibilidade e especificidade.
- Dados registrados nos Roteiros de Inspeções utilizados em inspeções nas Unidades Hemoterápicas no período de outubro de 2003 a novembro de 2006, para averiguação do cumprimento das boas práticas de fabricação em Serviços de Hemoterapia.

3.2 Seleção da Amostragem

Foram selecionados e avaliados retrospectivamente no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006, os laudos analíticos referentes a 85 kits de diferentes metodologias analíticas empregadas no diagnóstico sorológico do HIV encaminhados ao INCQS/FIOCRUZ em atendimento a Portaria Nº 8 de 23 de janeiro de 1996 e Lei 6360 de 23 de setembro de 1976 para análise no Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH) do Departamento de Imunologia (DI).

A amostragem compreendeu os kits de diagnóstico utilizados na pesquisa de anticorpos e/ou antígenos do HIV 1 , HIV 2 , e HIV1/2 , HIV1/2 + O nas diferentes metodologias de triagem - ELISA, Quimioluminescência, Teste Rápido, e Aglutinação; e confirmação sorológica - Western Blot, Imunofluorescência e Immunoblot; excetuando-se os kits acessórios tais como: calibradores e controles, fluidos e kits destinados a amplificação e detecção de ácidos nucleicos para HIV .

Os kits diagnósticos foram recebidos no INCQS, na Sala de Amostras do Departamento de Apoio aos Programas de Saúde (DAPS), responsável pelo cadastro e acondicionamento e estocados em temperatura especificada pelos fabricantes até o momento da análise laboratorial no LSH.

3.3 Requerente das Análises

Foram avaliados os requerentes das análises, distribuídos em instituições públicas e privadas.

3.4 Modalidades de Análise

Em atendimento a demanda gerada pela GGTPS/ANVISA e de outros órgãos governamentais o INCQS realiza análise prévia, fiscal, controle e de orientação nos kits de diagnósticos pertencentes ao Grupo D, previstos na Portaria Nº 8 de 23 de janeiro de 1996, revogada por meio da Resolução RDC 206 de 17 de dezembro de 2006. Atualmente de acordo com a RDC 206 de 17/12/2006 os kits analisados neste trabalho incluíram os reagentes

pertencentes a Classe III , ou seja, aqueles que apresentam alto risco ao usuário ao paciente e/ou à saúde pública sendo estes sujeitos a registro. No presente trabalho foram incluídas as 4 modalidades de análise abaixo discriminadas :

Análise Prévia – por definição é aquela efetuada em produtos sob o regime de Vigilância Sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro (BRASIL, 1977a). Para realização da análise prévia dos produtos em questão, foram encaminhados ao INCQS os seguintes documentos: cópia da Formulação de Diligência emitida pela Gerência Geral de Tecnologia e Produtos para Saúde (GEFVIT/GTPS/ANVISA), Certificado de Liberação do Lote encaminhado e cópia do pagamento da taxa de análise (Portaria 338/2005-PR- Fiocruz). O quantitativo de amostras encaminhado para análise laboratorial incluiu 1500 testes de mesmo número de lote quando avaliamos os testes de triagem tais como: Ensaio Imunoenzimático (ELISA), Ensaio Quimioluminescência, Teste Rápido e Aglutinação e de 300 testes de mesmo nº de lote para os Testes confirmatórios: Imunofluorescência Indireta, Western Blot e Immunoblot .

Análise Fiscal – efetuada nas amostras de produtos registrados, em caráter de rotina, para a apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual. Neste caso a amostragem analisada variou de acordo com o discriminado nos termos de apreensão que acompanharam os produtos.

Análise Controle – efetuada em amostras sob regime de Vigilância Sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro. (BRASIL, 1977a). Para análise controle foram encaminhados 1000 testes de triagem e 300 testes confirmatórios de mesmo número de lote, além de documentação pertinente, que envolveram documentos referentes a pregões eletrônicos para aquisição de kits de diagnóstico.

Além das análises previstas na legislação, o INCQS adota um outro tipo de análise denominada **análise de orientação**, que é requerida pelos órgãos públicos, exceto as VISAs.

3.5 Fabricantes dos Produtos

Classificamos os kits analisados de acordo com os dados referentes ao Fabricante do Produto baseados na rotulagem externa dos produtos encaminhados para análise laboratorial em: Produto Nacional e Produto Importado.

3.6 Análise Laboratorial dos Kits para o diagnóstico sorológico do HIV

Como ferramentas utilizadas para avaliação dos kits de diagnósticos submetidos à análise laboratorial, empregamos painéis sorológicos constituídos por amostras de plasma e/ou soro humanas verdadeiramente positivas (VP) e verdadeiramente negativas (VN) a seguir discriminadas:

3.6.1 Painel sorológico negativo

Empregado na avaliação da especificidade clínica dos kits de diagnóstico do HIV, o painel sorológico negativo é composto por um quantitativo que variou de 1200 a 1300 amostras de soro e plasma humano provenientes do Hemocentro do Rio de Janeiro (HEMORIO), caracterizadas como verdadeiramente negativas após sorologia realizada segundo legislação vigente para os seguintes marcadores: anti-HIV-1/2; anti-HTLV-1/2; Hepatite B (HbsAg e anti-HBc); Hepatite C (anti-HCV); Doença de Chagas e Sífilis. Tratam-se de amostras coletadas semanalmente, que são cadastradas, fracionadas em tubos para congelamento (criotubos Nunc®) de 1,8 ml estocadas a 4°C positivos por um período não superior a 7 dias.

3.6.2 Painel sorológico positivo

O painel sorológico positivo foi empregado na avaliação da sensibilidade clínica ou diagnóstica dos kits para diagnóstico do HIV. A confecção do painel sorológico anti-HIV deu-se a partir da obtenção de unidades de plasma provenientes de Serviços de Hemoterapia de todas as Regiões do país. Através de solicitação formal, os Serviços de Hemoterapia foram contactados para envio de unidades de plasma ao INCQS que após realização dos testes de triagem sorológica, preconizados pela RDC nº 153/04, apresentaram resultado reagente para uma ou mais patologias avaliadas (HIV1/2, HTLV I/II, HBc, HBsAg, HCV, Chagas e Sífilis). Estas unidades, consideradas impróprias para o uso terapêutico, segundo critérios estabelecidos na legislação vigente, foram obtidas a partir do fracionamento do sangue total de doadores, colhido com anticoagulante CPDA – 1 (Citrato, Fosfato, Dextrose e Adenina), (Figura 10).

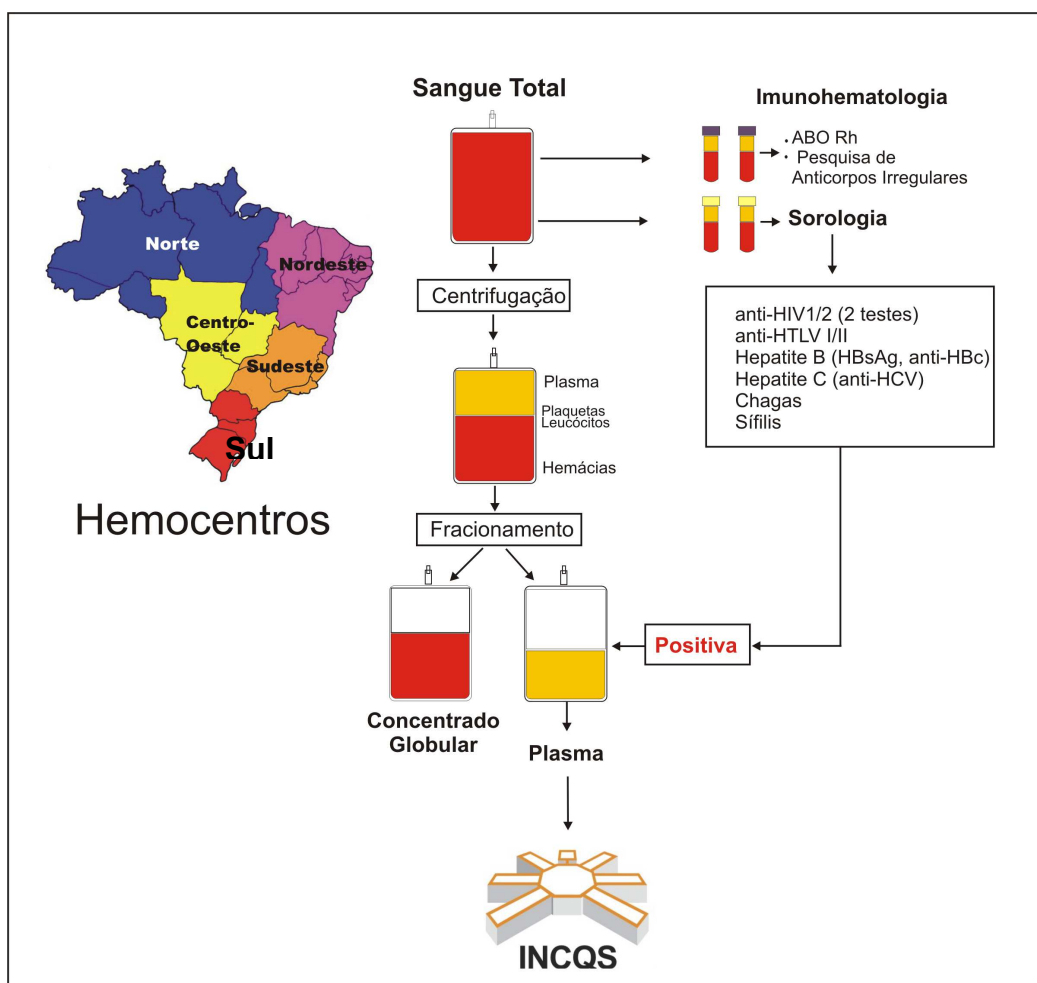


Figura 10 - Obtenção das unidades de plasma

As unidades recebidas no INCQS foram cadastradas, descongeladas, processadas, fracionadas e tiveram a sorologia confirmada no LSH seguindo-se rigorosamente a legislação vigente aplicável à triagem sorológica de doadores em Serviços de Hemoterapia, RDC nº 153/04, anexo VIII, e estocadas até o momento do uso. As amostras com reatividade para HIV confirmadas formaram o painel sorológico positivo anti-HIV do LSH composto no período avaliado por 150 amostras de plasma (RIBEIRO, 2005) A Figura 11 demonstra o fluxo realizado para triagem e confirmação das amostras de plasma recebidas para elaboração do painel sorológico anti-HIV.

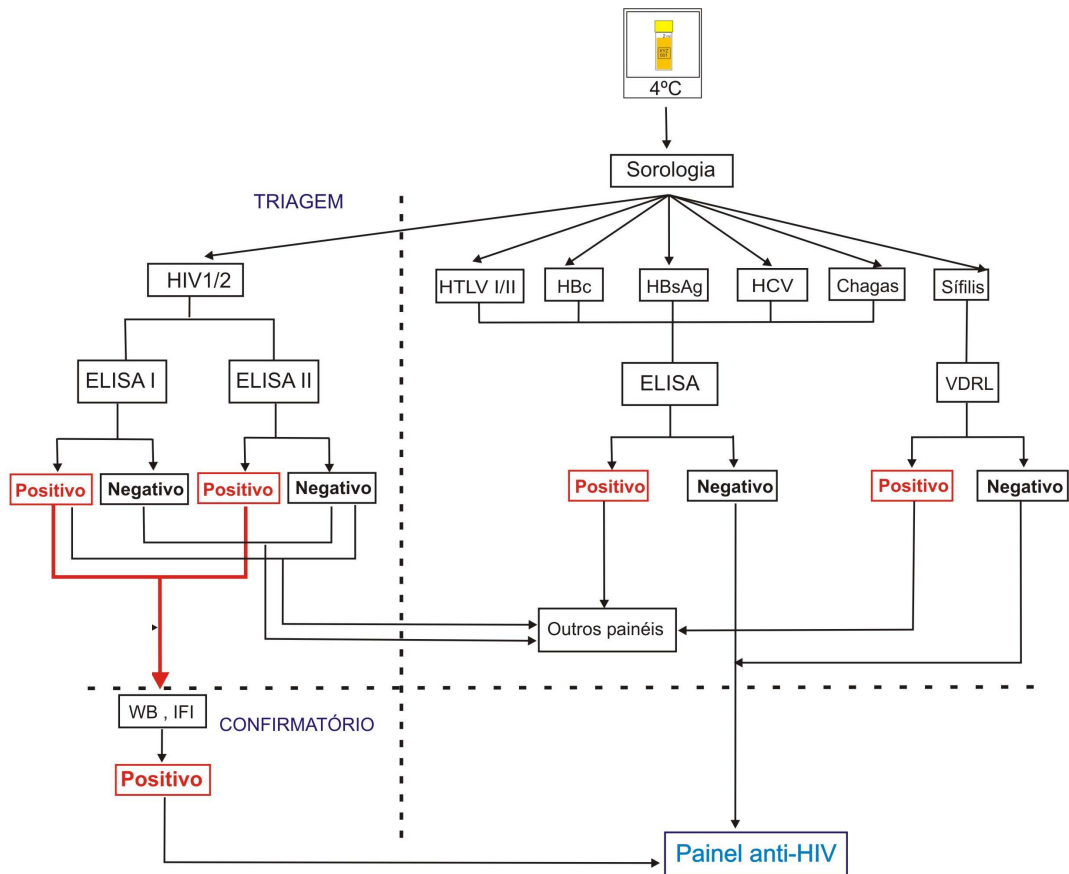


Figura 11 - Fluxograma de elaboração de painel positivo para HIV

3.6.3 Outros Painéis

Painéis comerciais, contendo amostras de soro e plasma, distintos dos caracterizados no Laboratório de Sangue e Hemoderivados comercializados nacional e internacionalmente, foram utilizados com a finalidade de complementar os painéis do LSH com amostras consideradas “padrão ouro”, tais como: amostras de soroconversão, amostras reativas para HIV-2, amostras com diferentes títulos de reatividade para HIV 1 e HIV 2 , amostras reativas somente para proteína p24 do HIV-1, além dos Padrões de Referência Internacional NIBSC (National Institute of Biological Standards and Controls).

3.7 Avaliação de desempenho dos Kits de diagnóstico

Através da avaliação da sensibilidade e especificidade, análise documental, e de rotulagem os kits recebem laudo analítico como satisfatórios e insatisfatórios segundo os critérios abaixo discriminados:

3.7.1 Avaliação da sensibilidade

Os kits foram submetidos à análise seguindo-se rigorosamente as instruções de uso de cada fabricante. Para as análises de sensibilidade clínica ou diagnóstica foram utilizadas amostras verdadeiramente positivas que corresponderam nos testes de triagem de 150 a 200 amostras nos testes confirmatórios o quantitativo de amostras variou de 40 a 50 amostras. Nesta amostragem estão incluídas, os soros padrão ouro, os padrões de referência além dos controles negativos, positivos e calibradores, quando aplicáveis, para cada um dos conjuntos de diagnóstico testados nos quantitativos discriminados na Tabela 2.

3.7.2 Avaliação da especificidade

Para avaliação da especificidade clínica ou diagnóstica foram utilizadas amostras verdadeiramente negativas cujo quantitativo variou de 1300 a 1350 amostras nos testes de triagem e de 40 a 50 amostras nos testes confirmatórios. Na amostragem supracitadas foram incluídos na avaliação, os soros padrão ouro, os padrões de referência além dos controles negativos, positivos e calibradores, quando aplicáveis, para cada um dos conjuntos de diagnóstico testados nos quantitativos discriminados na Tabela 2.

Tabela 2. Quantitativo de amostras verdadeiramente positivas e negativas utilizadas nas análises dos kits.

Teste	Avaliação	Nº de Amostras VP	Nº de Amostras VN	Total de testes realizados
Testes de Triagem	Sensibilidade e Especificidade	150-200*	1300-1350	1500
Testes Confirmatórios	Sensibilidade e Especificidade	40-50*	250-260	300

VP: Verdadeiramente positivas, VN: Verdadeiramente negativas, * incluídos padrões

3.8 Critérios de aceitabilidade

3.8.1 Sensibilidade

No que diz respeito à sensibilidade, foram considerados satisfatórios os kits de diagnóstico, independente da metodologia avaliada, que apresentaram valores de sensibilidade igual a 100%, ou seja, com ausência de resultados falso negativos (FN). O procedimento para cálculo de sensibilidade foi realizado como descrito abaixo :

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{verdadeiros positivos}}{\text{verdadeiros positivos} + \text{falsos negativos}} \times 100$$

3.8.2 Especificidade

Foram considerados satisfatórios os kits supracitados que apresentaram valores de especificidade iguais ou superiores a 99,5%, ou seja, presença de até 0,5% de amostras falso positivas (FP). Abaixo descrevemos a fórmula para cálculo da especificidade diagnóstica (CONSTANTINE, 1991).

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{verdadeiros negativos}}{\text{verdadeiros negativos} + \text{falso positivos}} \times 100$$

3.9 Análise da rotulagem e instruções de uso

A análise da rotulagem foi realizada com base na Portaria nº 08 de 23/01/96 (em vigência no período avaliado) . Foram consideradas satisfatórias as amostras que apresentaram a rotulagem secundária,externa, e rotulagem primária ,interna, e instruções de uso em conformidade com a legislação vigente específica (BRASIL, 1996).

3.10 Avaliação dos kits para diagnóstico do HIV utilizados em unidades hemoterápicas

Por fazermos parte da equipe de inspetores credenciados a realizar Inspeções em Unidades Hemoterápicas, Portaria nº 35 de março de 2000, realizamos análise retrospectiva dos dados referentes aos kits que estariam sendo utilizados na triagem de doadores de 15 Unidades Hemoterápicas submetidas à Inspeção sanitária de rotina no período de outubro de 2003 a novembro de 2006.

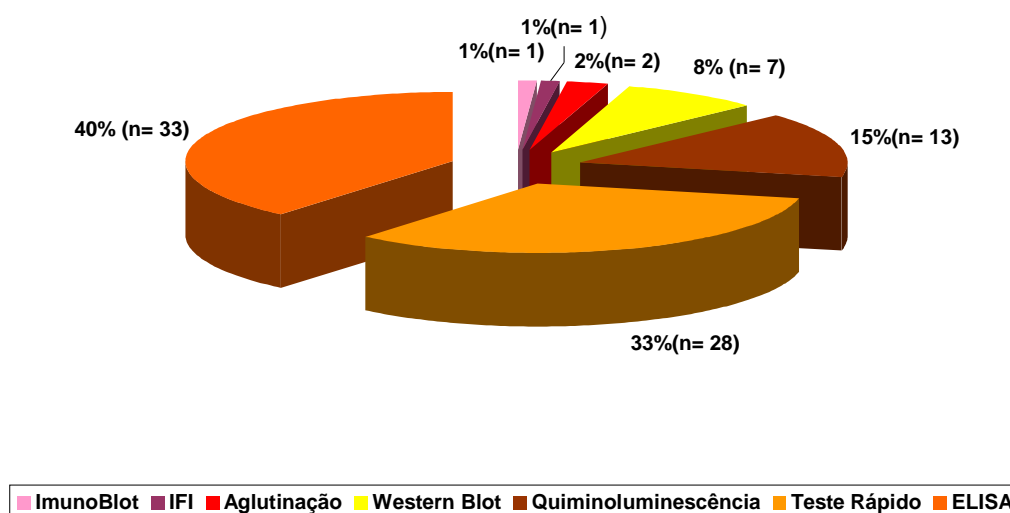
4 RESULTADOS

4.1. Quanto às amostras recebidas e selecionadas para análise

No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006 foram recebidas, selecionadas e analisadas 85 amostras de kits para diagnóstico do HIV, de acordo com o cadastro do SGA, segundo a metodologia analítica, tipos do HIV e período analisado, respectivamente. (Gráfico 1, 2 e 3).

Das 85 amostras de kits para diagnóstico do HIV objetos deste estudo, observou-se que a metodologia analítica prevalente foi ELISA representado por 40%, seguida por Testes Rápidos com 33%, Ensaios de Quimioluminescência com 15%, Western Blot com 8%, Ensaio de Aglutinação com 2%, Ensaios de Imunofluorescência Indireta e ImunoBlot com 1%.

Gráfico 1 – Distribuição dos produtos quanto à metodologia analítica – 2002 a 2006.



As 85 amostras de kits para diagnóstico do HIV selecionadas e analisadas segundo a metodologia, foram assim distribuídas:

a) em 2002, um total de 23 kits representados 43% (10/23) de ELISA, 26% (6/23) Testes Rápidos, 9% (2/23) Ensaio de Quimioluminescência, 4% (1/23) ImunoBlot e 18% (4/23) Western Blot;

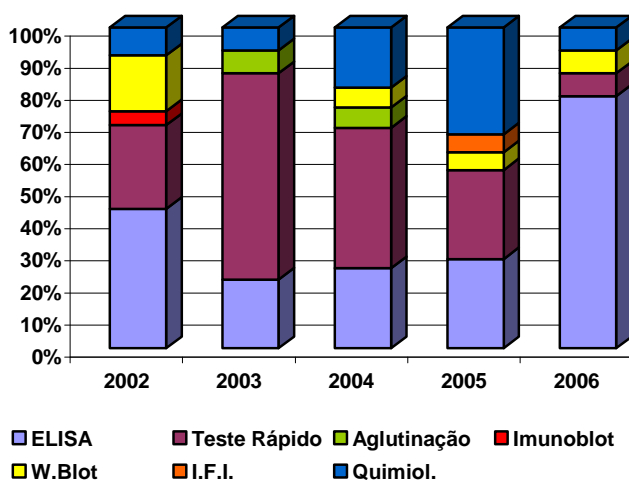
b) em 2003, um total de 14 kits representados – 64% (9/14) de Testes Rápidos, 22% (3/14) ELISA, 7% (1/14) Ensaio de Aglutinação e 7% (1/14) de Ensaio de Quimioluminescência;

c) em 2004, um total de 16 kits representados – 44% (7/16) de Testes Rápidos, 25% (4/16) de ELISA, 19% (3/16) de Ensaio de Quimioluminescência, 6% (1/16) de Ensaio de Aglutinação e 6% (1/16) Western Blot;

d) em 2005, um total de 18 kits representados – 34% (6/18) de Ensaio de Quimioluminescência, 28% (5/18) de ELISA e 28% (5/18) Testes Rápidos, 5% (1/18) de Western Blot e 5% (1/18) de Imunofluorescência Indireta;

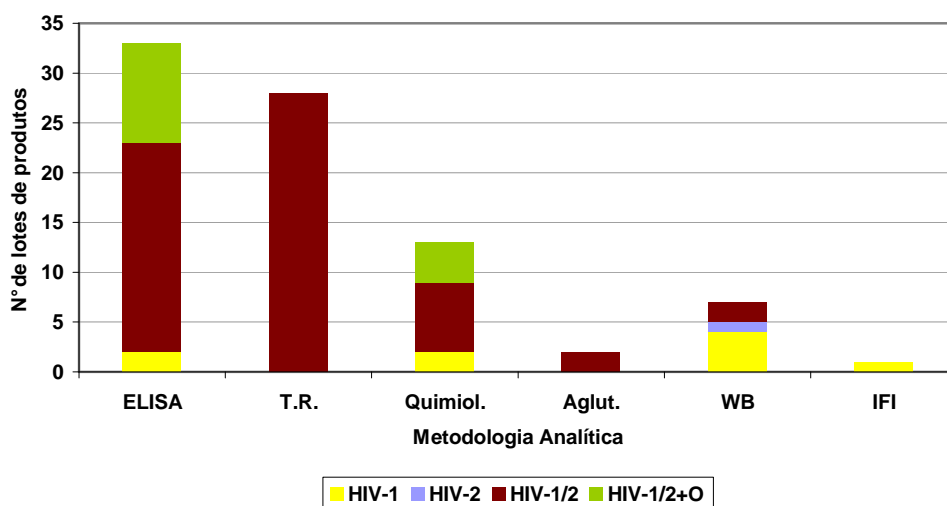
e) em 2006, um total de 14 kits representados – 79% (11/14) de ELISA e 7% (1/14) de Testes Rápidos, 7% (1/14) de Ensaio de Quimioluminescência e 7% (1/14) de Western Blot (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Distribuição das amostras analisadas segundo a metodologia – 2002 a 2006 (n= 85 amostras).



Das 85 amostras de kits para diagnóstico do HIV analisadas segundo a metodologia e tipo de testes, observou-se que para HIV-1, 44% corresponderam ao Western Blot, 22% (2/9) ao ELISA e Ensaio de Quimioluminescência e 12% (1/9) de IFI; para o diagnóstico do HIV-2 foi analisado somente 1 kit de Western Blot; para HIV-1/2 foram analisados: 46% (28/61) de Testes Rápidos, 34% (21/61) de ELISA, 12% (7/61) de Ensaio de Quimioluminescência, 3% (2/61) de Ensaio de Aglutinação e Western Blot e 2% (1/6) de ImunoBlot; no caso de HIV-1/2+O: 71% (10/14) de ELISA e 29% (4/14) de Ensaio de Quimioluminescência (Gráfico 3)

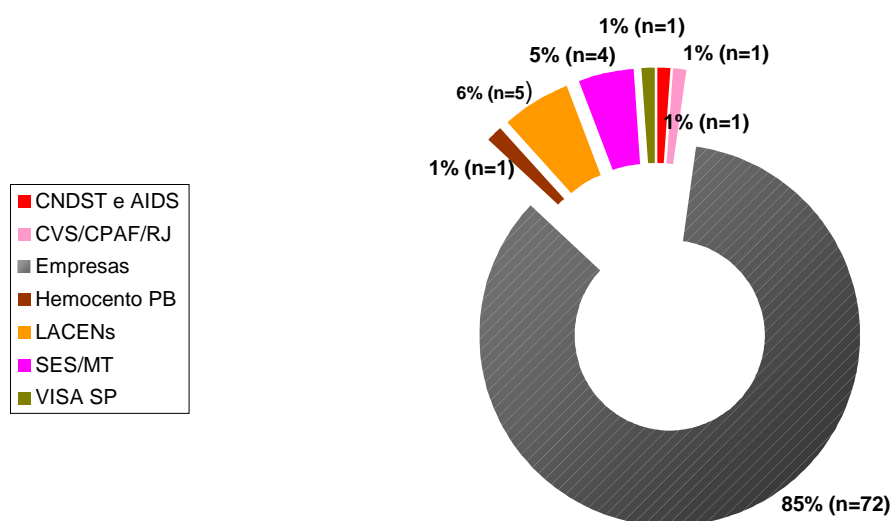
Gráfico 3 – Distribuição das amostras analisadas segundo a metodologia e tipos de teste – 2002 a 2006 (n= 85 amostras).



4.2. Quanto aos requerentes de análises de kits para diagnóstico do HIV

Os requerentes de análises foram discriminados em: Empresas Farmacêuticas, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, Secretarias do Estado de Saúde, Secretarias de Vigilância Sanitária, Coordenadoria de Portos Aeroportos e Fronteiras do Rio de Janeiro, Hemocentros da Paraíba, Laboratórios Centrais de Saúde Pública. As empresas farmacêuticas representaram 85% (n= 72) das amostras analisadas, seguido de 6% provenientes dos LACENS, 5% das Secretarias de Vigilância Sanitária e 1% foram provenientes da CPAF/RJ, CNDST e Aids e Hemocentro da Paraíba, conforme observado no Gráfico 4.

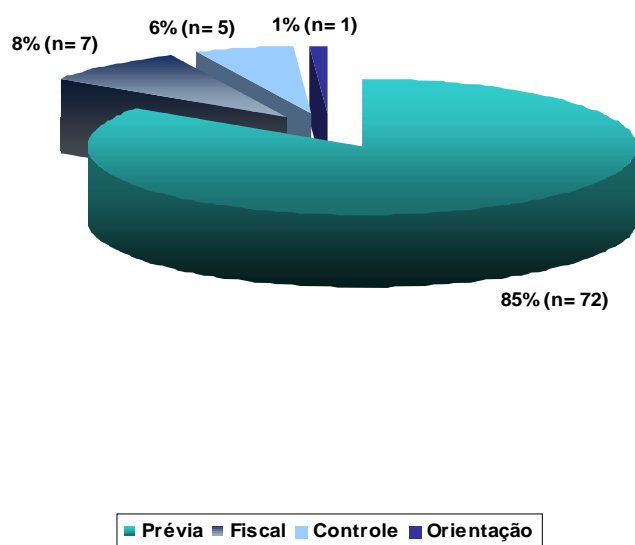
Gráfico 4 - Distribuição dos requerentes de análises – 2002 a 2006.



4.3. Quanto à modalidade de análise de kits para diagnóstico do HIV

As amostras de kits para diagnóstico do HIV recebidas no INCQS no período estudado foram analisadas por meio das seguintes modalidades de análises: Fiscal, Controle, Orientação e Prévia. Como apresentado no Gráfico 5, dos 85 kits para diagnóstico do HIV, 85% referem-se à análise prévia, 8% análise fiscal, 6% análise de controle e 1% análise de orientação.

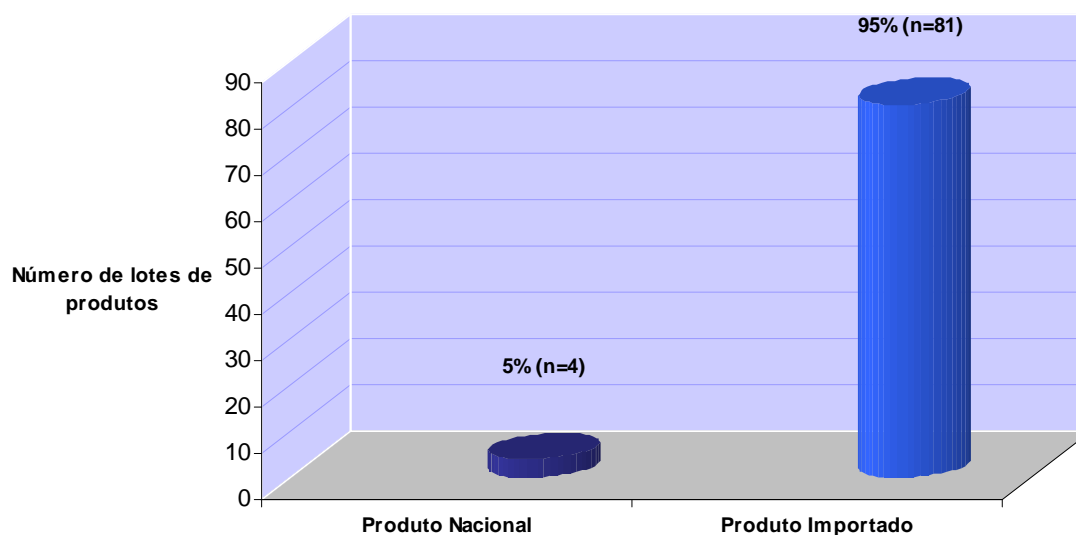
Gráfico 5 - Distribuição quanto à modalidade de análises – 2002 a 2006.



4.4. Quanto à fabricação dos kits para diagnóstico do HIV

Os kits de diagnóstico do HIV analisados no estudo foram fabricados no país e no exterior. Os produtos importados representaram 95% das amostras analisadas e 5% corresponderam aos produtos nacionais. (Gráfico 6)

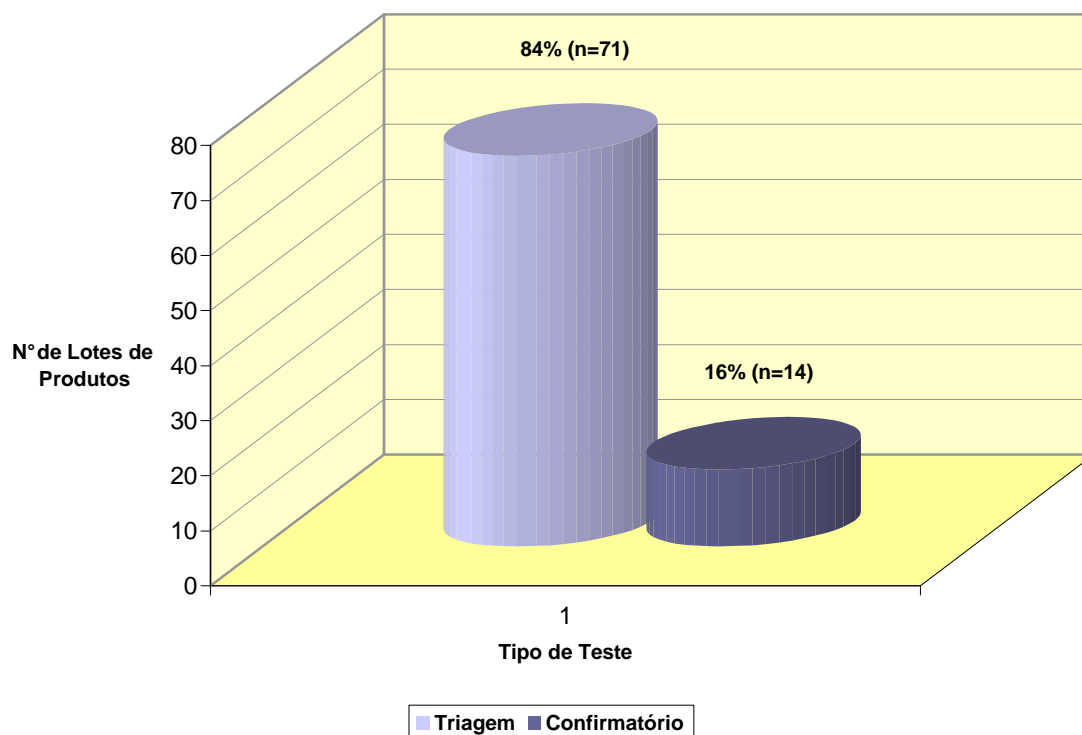
Gráfico 6 – Distribuição dos produtos quanto à fabricação – 2002 a 2006.



4.5. Quanto aos tipos de teste dos kits para diagnóstico do HIV

Os kits para diagnóstico do HIV foram agrupados em 2 diferentes tipos de testes segundo a sua natureza, para triagem e confirmatórios. Destes, 84% corresponderam aos testes de triagem e 16% aos confirmatórios (Gráfico 7).

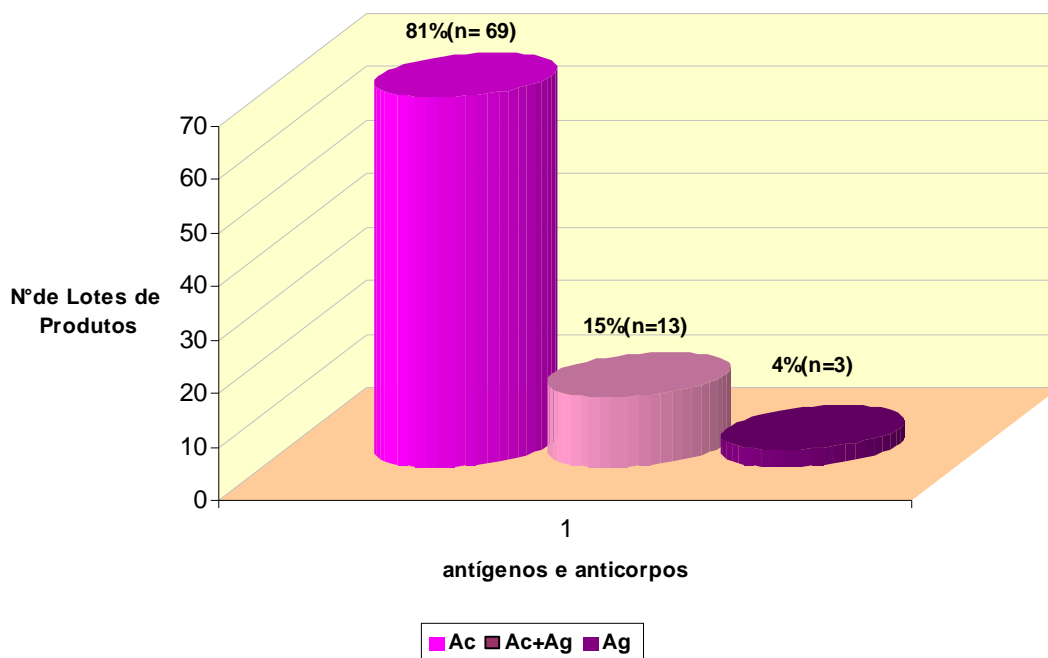
Gráfico 7 - Distribuição dos kits quanto aos tipos de teste – 2002 a 2006.



4.6. Quanto à pesquisa de antígenos e anticorpos de kits para diagnóstico do HIV

Dos kits para diagnóstico do HIV analisados, 81% corresponderam aos kits para pesquisa de anticorpos do HIV, 15% para pesquisa de antígenos e anticorpos do HIV e 4% para pesquisa de antígenos do HIV (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Distribuição quanto à pesquisa de antígenos e anticorpos – 2002 a 2006.



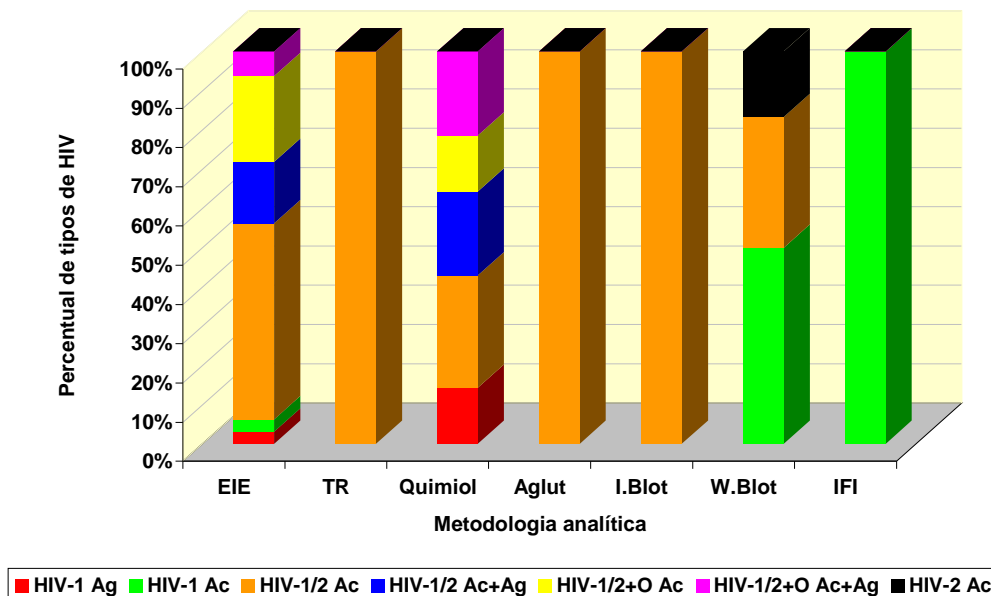
4.7. Quanto aos tipos de HIV, pesquisa de antígenos e anticorpos e metodologia analítica

Os kits para diagnóstico do HIV foram analisados quanto aos tipos do HIV frente à pesquisa de antígenos e anticorpos relativo às diferentes metodologias. Conforme discriminado no Gráfico 9, as 85 amostras de kits para diagnóstico do HIV foram analisadas para pesquisa de anticorpos (Ac), antígenos + anticorpos (Ag+Ac) e antígenos (Ag) frente aos diferentes parâmetros:

- **Amostragem:** 81% (69/85) dos kits analisados foram destinados à pesquisa de anticorpos do HIV dentre os quais 63% (54/69) do HIV-1/2, 15% (13/85) pesquisa de antígenos + anticorpos do HIV, destacando – 9% (8/13) de HIV-1/2 e 6% (5/13) de HIV-1/2+O e 4% (4/85) a pesquisa de antígenos do HIV composto de 4% (3/3) de HIV-1.

- **Diferentes metodologias analíticas e a pesquisa de antígenos e anticorpos:** Teste Rápido, Ensaio de Aglutinação e ImunoBlot – corresponderam a 100% (29/29), (1/1) e (2/2) de anticorpos do HIV-1/2, respectivamente; IFI com 100% (1/1) de anticorpos do HIV-1, ELISA – 50% (16/32) de anticorpos do HIV-1/2, 22% (7/32) de anticorpos do HIV-1/2+O, 16% (5/32) de antígenos + anticorpos do HIV-1/2, 6% (2/32) de antígenos + anticorpos do HIV-1/2+O e 3% (1/32) de antígenos e de anticorpos do HIV-1 respectivamente.
- **Quanto aos Ensaio de Quimioluminescência** – 30% (4/14) corresponderam à pesquisa de anticorpos do HIV-1/2, 21% (3/14) de antígenos + anticorpos do HIV-1/2 e HIV-1/2+O e 14% (2/14) de antígenos do HIV-1 e anticorpos do HIV-1/2+O respectivamente Western Blot – 50% (3/6) de anticorpos do HIV-1, 33% (2/6) de anticorpos do HIV-1/2 e 16% (1/6) de anticorpos do HIV-2.

Gráfico 9 – Distribuição dos kits para diagnóstico quanto à pesquisa de antígenos e anticorpos e metodologia analítica – 2002 a 2006.

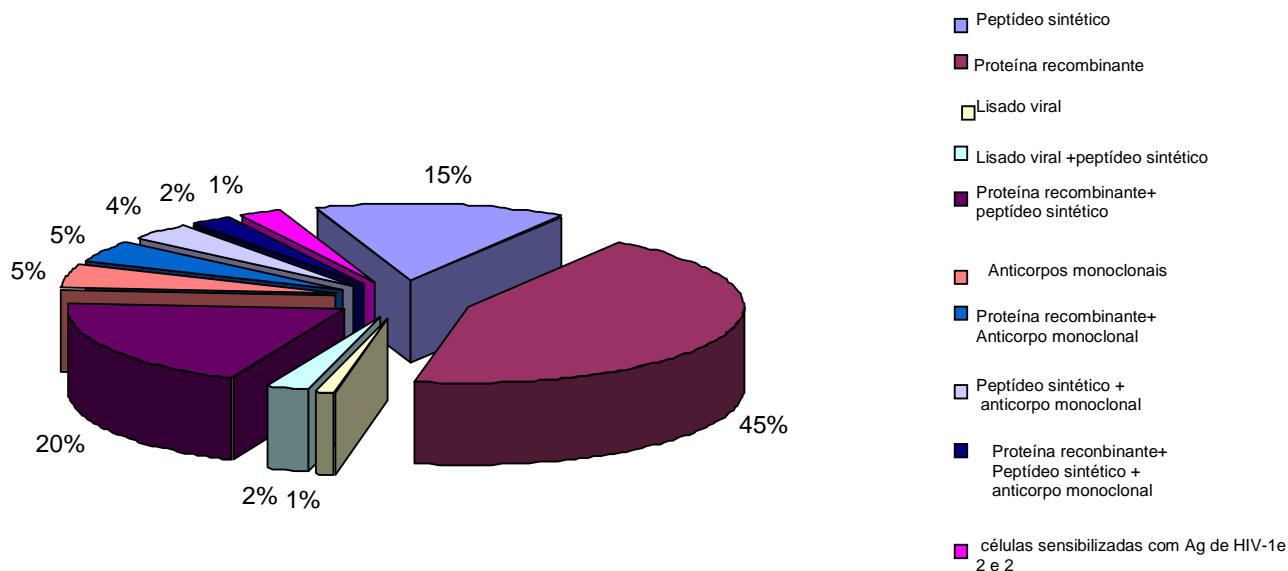


Legenda: EIE= Ensaio imunoenzimático, TR= Teste rápido, Quimiol.= Ensaio de Quimioluminescência, Aglut.= Ensaio de aglutinação, I.Blot= Imunoblot, W.Blot = Western Blot e IFI= Imunofluorescência Indireta.

4.8. Quanto à composição antigênica dos kits para diagnóstico do HIV

Quanto à composição antigênica utilizada na sensibilização da fase sólida das 85 amostras analisadas, 45% apresentaram antígenos obtidos por tecnologia de recombinação gênica, ou seja, proteínas recombinantes; 15% com peptídeo sintético; 1% com lisado viral; 2% combinação lisado viral e peptídeo sintético; 20% combinação de proteína recombinante e peptídeo sintético; 5% com anticorpos monoclonais; 5% combinação de proteína recombinante e anticorpo monoclonal; 4% combinação de peptídeo sintético e anticorpo monoclonal; 2% combinação de proteína recombinante, peptídeo sintético e anticorpo monoclonal e 1% utilizaram células sensibilizadas com antígenos do HIV 1e 2. (Gráfico 10).

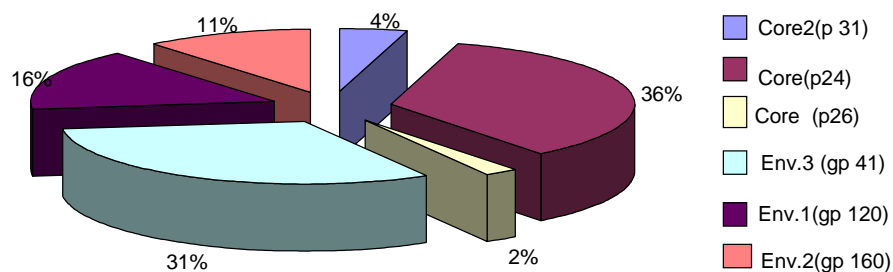
Gráfico 10 – Distribuição da composição antigênica dos produtos analisados – 2002 a 2006.



4.9. Quanto aos sítios imunodominantes do HIV

Quanto às regiões imunodominantes utilizadas na sensibilização, observamos que as regiões do HIV mais utilizadas correspondem às proteínas do envelope, com 58%, correspondendo à gp41 com 31%, gp120 com 16% e gp160 com 11% e 42% correspondeu às proteínas do core, sendo a p24 com 36%, p31 com 4% e p26 com 2% (Gráfico 11).

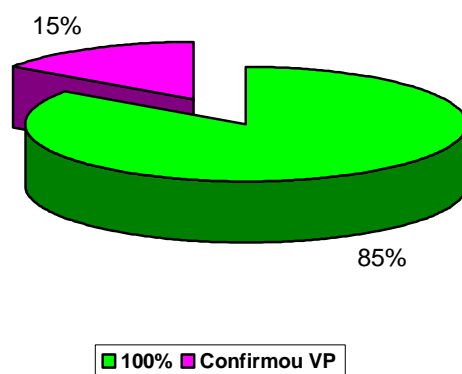
Gráfico 11 – Sítios imunodominantes utilizados na sensibilização dos kits de diagnóstico do HIV – 2002 a 2006.



4.9.1. Quanto à sensibilidade diagnóstica

Em relação à sensibilidade diagnóstica, 100% (n=85) apresentaram resultados satisfatórios (Gráfico 12).

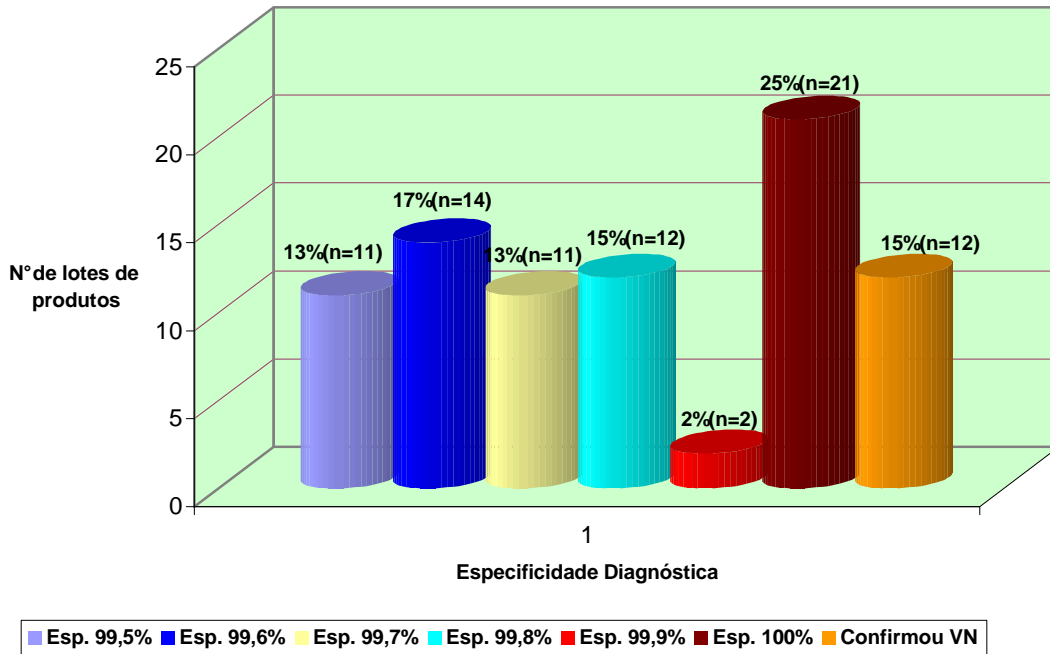
Gráfico12. Avaliação da sensibilidade.



4.9.2. Quanto à especificidade diagnóstica

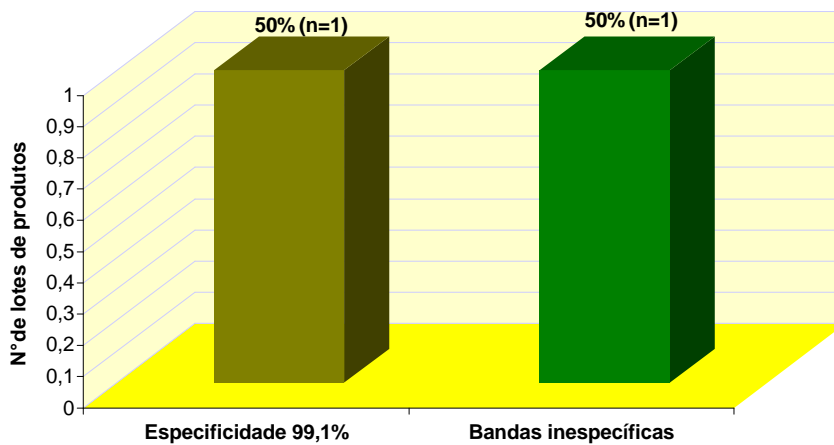
Em relação à especificidade, esta variou de 99,1 a 100% conforme observado no Gráfico 13. Considerando os parâmetros legais (especificidade mínima de 99,5%), dois conjuntos analisados apresentaram desempenho insatisfatório: 01 ELISA (de terceira geração, sensibilizado com gp120, gp36, p24 e gp 41) com especificidade analítica de 99,1% e 01 teste de Western Blot (lisado viral) que apresentou bandas inespecíficas. (Gráficos 14 e 15).

Gráfico13. Avaliação da especificidade.



4.9.3. Quanto ao motivo da insatisfatoriedade

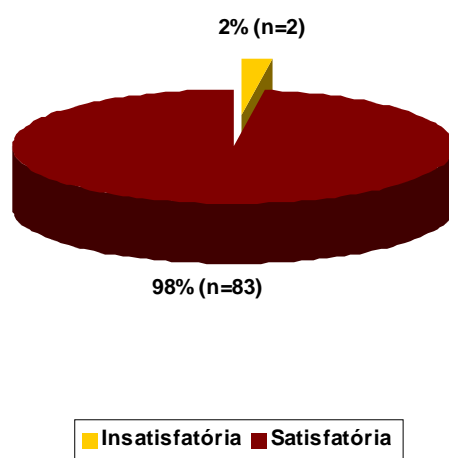
Gráfico 14. Motivo da insatisfatoriedade dos kits estudados.



4.9.4. Quanto à avaliação Final

Foi observado que 98% das amostras mostraram-se satisfatórias, sendo que somente duas foram reprovadas (Gráfico 14) devido à especificidade, conforme já mencionado (Gráfico 13).

Gráfico 15. Avaliação da especificidade



4.5 Avaliação dos kits para diagnósticos do HIV utilizados em Unidades Hemoterápicas

Foram avaliados dados quanto aos antígenos usados na sensibilização dos kits de diagnósticos do HIV utilizados em 15 Unidades Hemoterápicas quando da participação em inspeções sanitárias desses estabelecimentos localizados nas diversas regiões do Brasil: Centro-Oeste (n=2), Nordeste (n=6), Norte (n=2), Sudeste (n=3) e Sul (n=2) no período de 2003 a 2006. Os dados foram comparados com os 85 kits analisados no INCQS entre 2002 e 2006 e os resultados obtidos estão descritos na Tabela 5.

Tipo de Sensibilização	Kits para HIV testados no INCQS 2002 a 2006 (%)	Kits para HIV usados nas 15 U.H. 2003 a 2006 (%)
Lisado viral	1	0
Proteína recombinante	46	50
Combinado Lisado viral e proteína recombinante	2	0
Peptídeo sintético	15	13
Combinado de proteína recombinante e peptídeo sintético	20	17
Combinado de proteína recombinante e/ou peptídeo sintético a anticorpos	9	20
Anticorpos monoclonais	5	0
Outros	2	0
Total	100	100

Tabela 5. Comparação entre os kits de diagnóstico do HIV analisados no INCQS, no período de 2002 a 2006, e os utilizados nas 15 Unidades Hemoterápicas (U.H.) inspecionadas entre 2003 e 2006.

5 DISCUSSÃO

As dimensões da pandemia que atingiu 2,5 milhões de novos casos notificados em 2007 (UNAIDS/OMS, 2007) reafirmam a relevância do tema e a importância dos estudos que abordam os aspectos da doença, infecção, desenvolvimento de vacinas e novas opções de terapia, epidemiologia, diagnóstico, entre outros.

Apesar dos esforços dos programas governamentais e organismos internacionais como a OMS, o combate e controle da AIDS e infecção por HIV ainda constituem um desafio, em especial para os países mais pobres. Na África, a AIDS é um dos problemas cruciais, com alta prevalência de indivíduos infectados por HIV (MAHÉ et al., 2002; DOUGAN, PATEL, TOSSWILL, SINKA, 2005). No Brasil, programas com ênfase na prevenção e tratamento têm auxiliado a manter a situação epidêmica estabilizada nos últimos anos (UNAIDS/WHO, 2007).

O diagnóstico precoce da infecção por HIV é extremamente importante para evitar a disseminação do vírus e implementar as oportunidades de terapia (KWON et al., 2006), pois os riscos relacionados à falta de qualidade desses conjuntos estão, portanto diretamente relacionados à disseminação do vírus e aumento da epidemia.

A qualidade dos insumos utilizados tanto para diagnóstico quanto para a qualificação do sangue e seus componentes para posterior transfusão, implica na confiabilidade do diagnóstico e conseqüentemente na segurança do sangue utilizado no país. Portanto, a necessidade de efetivar sistemas que garantam a qualidade desses produtos e serviços correlacionados deve ser uma preocupação constante de todos os segmentos da área da saúde envolvidos.

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), unidade da FIOCRUZ, é o Laboratório de Referência do Ministério da Saúde na área de Vigilância Sanitária e tem como missão contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência nacional para as questões científicas e tecnológicas, relativas ao controle de qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária, abrangendo as áreas de alimentos, cosméticos, medicamentos,

imunobiológicos, sangue, hemoderivados, artigos e insumos para a saúde, entre outros (BRASIL, 1976, 1977, 1996, 2007).

O INCQS desempenha também funções multidisciplinares que envolvem: atividades analítico-laboratoriais, desenvolvimento tecnológico, cooperação técnica e ensino em saúde. Assim, o Laboratório de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Imunologia do INCQS (LSH/DI/INCQS), analisa sistematicamente kits de diagnósticos em atendimento à demanda do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, com base na legislação específica vigente, realizando análises em diversas modalidades incluindo as previstas na legislação: análises prévias, fiscais, de controle. Além dessas são realizadas as análises de orientação para programas do Ministério da Saúde como o Programa Nacional de Imunização (PNI) e o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (PNDST/AIDS) (BRASIL, 1976, 1977, INCQS, 2007).

Embora o INCQS já atue na área de sangue, hemoderivados e conjuntos diagnósticos há aproximadamente duas décadas, até o momento os dados provenientes das amostras de kits diagnósticos para detecção do HIV analisadas ainda não tinham sido avaliados de forma tão abrangente no seu conjunto, razão que, junto à relevância do tema, motivou a realização do presente estudo. Por outro lado, observa-se que a literatura sobre AIDS e temas correlacionados é bastante vasta, inclusive no Brasil (COVAS, HADDAD; BERTOZZI et al; CASSEB, DUARTE; FAUCI, GALVÃO; VITÓRIA; BUSCH, 2007; 2006; 2003; 2002; 1997), entretanto, dados abordando a qualidade de kits de diagnósticos do HIV são escassos no nosso país.

Em função da diversidade de kits, tomou-se como período de estudo janeiro de 2002 a dezembro de 2006, quando um total de 85 amostras de diferentes kits para o diagnóstico sorológico do HIV foram recebidas e analisadas no INCQS.

Destas 85 amostras de kits para diagnóstico do HIV recebidas para análise no período deste trabalho, o ELISA com 40% (n=33) foi a metodologia analítica prevalente, seguida dos Testes Rápidos com 33% (n=28), e juntos responderam por 73% de toda amostragem recebida no período avaliado. Isto se deu devido ao número destes kits que já se encontravam no mercado e para os quais foram solicitadas revalidações de registros, concomitantes à

solicitação do registro de novos produtos que utilizam estas metodologias. Por outro lado o ELISA, devido sua robustez, facilidade de execução e de padronização, é aplicável a laboratórios de pequeno e de grande porte, sendo o mais disponibilizado. Além disto, seu custo é mais baixo do que os demais testes (COVAS et al., 2007).

Quanto aos testes rápidos, estes também podem ser utilizados em locais onde não há possibilidade de se realizar testes de ELISA e em casos de urgência. O ponto negativo principal para a sua utilização em grande escala está ligado ao custo por teste (KISSIN et al. 2008), mais alto do que o ELISA, portanto, deve ser utilizado somente em situações específicas.

De acordo com PHILLIPS e colaboradores (2000), que avaliaram testes rápidos, o uso desses testes em uma área geográfica específica deve ser validado para assegurar que o teste possui sensibilidade adequada aos subtipos de HIV-1 circulantes na região. A avaliação da qualidade destes kits para utilização no mercado nacional é realizada no INCQS principalmente frente a painel sorológico oriundo de todas as regiões do Brasil.

Quanto aos Ensaios de Quimioluminescência com 15% (n=23), o percentual obtido deve-se à necessidade de equipamentos específicos na utilização destes kits além de uma rotina com quantitativo de testes que justifique sua utilização. Em relação ao Western Blot com 8% (n=7), Ensaios de Imunofluorescência Indireta e ImunoBlot com 1% (n=1), estes apresentaram um quantitativo que reflete a demanda do mercado, pois tratam-se de ensaios confirmatórios e são utilizados em amostras que apresentaram resultado positivo nos testes de triagem sorológica.

Quanto aos requerentes de análise dos kits para o diagnóstico do HIV, destacaram-se as empresas farmacêuticas com 85% (n= 72) das amostras encaminhadas para análise (Gráfico 4). Este percentual corresponde às análises prévias em atendimento às exigências da ANVISA, para registro destes produtos.

Em relação às amostras coletadas e encaminhadas ao INCQS por instituições públicas, os LACENS responderam com 6% (n= 5), e as Secretarias de Vigilância Sanitária com 5% (n= 6) das análises e os dados analisados demonstram que somente 8% (n= 07) das amostras foram submetidas à análise fiscal seguida da análise controle com 6% (n= 05) e a análise de

orientação com 1% (n= 01) das amostras recebidas e avaliadas no LSH/DI/INCQS (Gráfico 5). Desta forma, julgamos de fundamental importância a proposta do estabelecimento de programas de monitoramento, que permitam verificar de fato, a qualidade dos kits que têm sido empregados na prática laboratorial para diagnóstico e em Unidades Hemoterápicas para triagem sorológica.

A avaliação de produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária é complexa e envolve, desde o processo de registro, à inspeção às empresas fabricantes e ao monitoramento dos produtos dispostos para utilização. Apesar de todas as amostras submetidas a análises fiscais terem apresentado resultados satisfatórios, o número analisado foi muito pequeno considerando a relevância do produto para a saúde pública.

Avaliando a origem dos produtos encaminhados para análise prévia, constatou-se que os produtos importados representaram 95% das amostras analisadas e apenas 5% corresponderam aos produtos nacionais. Consideramos de relevância o incentivo a empresas nacionais para o desenvolvimento de conjuntos diagnósticos no país, o que possibilitará redução de custos, maior disponibilidade destes produtos, além de facilidades para ações de inspeção sanitária.

Em relação às metodologias e tipos de testes, (Gráfico 3), verificou-se reduzido número de kits para o diagnóstico do HIV-2, que se justifica na incidência extremamente baixa deste tipo do vírus no Brasil, sendo restrito à África Subsaariana (BERTOZZI et al, 2006). Os kits para diagnóstico apenas do HIV-1 são em quantidade relativamente pequena, devido ao fato de que para conquistarem o nicho de mercado representado pelos Serviços de Hemoterapia, devem atender a legislação em vigor para estes serviços, Resolução RDC nº 153 de 14 de junho de 2004, que estabelece que os kits utilizados para fim de triagem sorológica do HIV devem ser capaz de diagnosticar HIV-1 e HIV-2 (BRASIL, 2004), e não por conta da possível reação cruzada descrita por KNIGHT, PATTERSON (1997).

Quanto aos tipos de teste dos kits para diagnóstico do HIV, os testes para triagem responderam por 84% das amostras recebidas para realização de análise prévia e o percentual de testes confirmatórios foi de 16% do total recebido no período. A demanda e a oferta pelos testes confirmatórios é menor

porque estes são utilizados somente após as amostras do doador ou do paciente apresentarem resultados positivos nos testes de triagem.

Dentre os kits avaliados quanto a pesquisa de antígenos, anticorpos e combinados de antígenos e anticorpos, 81% dos kits analisados no período foram para pesquisa de anticorpos do HIV, 15% destes kits foram os que combinam antígenos e anticorpos do HIV, sendo utilizado tanto para detecção de antígeno quanto para anticorpo do HIV e 4% para pesquisa de antígenos do HIV (Gráfico 08).

Em relação às regiões da estrutura do vírus, utilizadas na sensibilização dos kits, há predomínio das proteínas do envelope com 58% e distribuídas da seguinte forma: gp41 com 31%, gp120 com 16% e gp160 com 11% e das proteínas do core com 41% assim distribuídas: p24 com 36%, p31 com 4% e p26 com 2%. São as regiões mais imunogênicas. Segundo Phillips e colaboradores (2000), o sítio imunodominante gp41 é a região mais comumente usada para desenhar ensaios baseados em peptídeos.

Embora a literatura cite com maior ênfase a utilização de conjuntos para diagnóstico do anti – HIV sensibilizados com antígenos de terceira e de quarta geração (SAEZ-ALQUEZAR; LY et al; CARVALHO; CANNA et al, KWON et al; BEELAERT et al; SAVILLE et al; BEIRNART et al; BRUST et al; LAPERCHE et al; WEBER et al; GÜRTLER et al; 2008; 2006; 2002; 2001; 2000; 1998), observou-se, neste trabalho, que 46% dos conjuntos testados apresentaram a fase sólida sensibilizada por antígenos obtidos por proteína recombinante, comercialmente denominados de antígenos de segunda geração; apenas 15% foram sensibilizados por peptídeos sintéticos, comercialmente denominados de terceira geração e os testes combinados de antígeno e anticorpo, de quarta geração, corresponderam a 16% dos analisados e os demais ocorreram em baixos percentuais (Gráfico 09).

Por outro lado, os dados obtidos neste trabalho indicam que 50% dos kits de diagnóstico do anti-HIV utilizados nas 15 unidades hemoterápicas inspecionadas eram de segunda geração, 13% de terceira geração e 17% combinando segunda e terceira gerações. Dos conjuntos analisados no INCQS no período, somente 24% correspondeu segunda e terceira gerações (Tabela 5).

O trabalho mais abrangente até o momento, foi realizado na França por Ly e colaboradores (2007), no qual foram avaliados 06 kits para o diagnóstico do HIV sensibilizados com antígenos, comercialmente, denominados de quarta geração e 02 com antígenos de segunda geração e concluíram que os testes de quarta geração têm maior especificidade. Entretanto, a amostragem utilizada no trabalho de Ly e colaboradores envolveu uma amostragem pequena em relação ao número de kits (n=6) e à diversidade de antígenos utilizados (n=2).

Embora KWON (2006) afirme que os ensaios de quarta geração foram desenhados para detectar antígeno p24 e anticorpo, conferindo maior sensibilidade e segurança na transfusão dos hemocomponentes obtidos, WEBER (2003) ressalta que muitos ensaios de quarta geração possuem sensibilidade equivalente a ensaios com anticorpos. O fato observado neste trabalho é que a sensibilidade de 100% e a especificidade de 98% dos kits avaliados foi satisfatória, independente do antígeno utilizado na sensibilização dos mesmos.

Ainda em relação à sensibilização, vale mencionar que dentre as diferentes regiões imunodominantes utilizadas na sensibilização dos conjuntos em estudo, cinquenta e oito por cento correspondeu ao envelope, sendo o sítio gp41 o mais freqüente e 42% ao core com a região p24 sendo a mais empregada. Segundo Phillips e colaboradores (2000), o sítio imunodominante gp41 é a região mais comumente usada para desenhar ensaios baseados em peptídeos, fato observado também no desenvolvimento deste trabalho.

As conclusões finais dos ensaios realizados com os conjuntos diagnósticos estudados demonstram que 98% foram satisfatórios. Os resultados insatisfatórios referiram-se à especificidade 2% (02 amostras insatisfatórias) que variou de 99,1 a 100%, com duas amostras insatisfatórias: 01 ensaio imunoenzimático de terceira geração, com especificidade de 99,1% e 01 Western Blot que apresentou bandas inespecíficas. KWON e colaboradores (2006) avaliando três conjuntos de quarta geração e dois de terceira geração encontraram especificidades variando de 98,0% a 99,6%, empregando 253 amostras negativas e 100% de sensibilidade.

Considerando que a amostragem (n=253), foi pequena para avaliar especificidade dos kits para diagnóstico do HIV, certamente influenciou nos

resultados apresentados. É importante mencionar que estes mesmos kits foram incluídos no presente estudo e observamos desempenho diferente do encontrado por KWON e colaboradores, reforçando assim a necessidade da continuidade e ampliação deste nosso trabalho.

.

6 CONCLUSÕES

- Os ensaios imunoenzimáticos e os testes rápidos foram os testes que apresentaram maior percentual, 40,0% e 33%, respectivamente, entre os métodos avaliados no período. Isto reafirma a maior disponibilidade destes ensaios para utilização por facilidade de execução e padronização, além da possibilidade de automação.
- A maioria das análises realizadas no período avaliado foi prévia (85%) com vistas a obtenção do registro junto à ANVISA/MS.
- Foi demonstrado que somente 8% das amostras analisadas no período eram de caráter fiscal.
- A participação de instituições públicas no envio de amostras para análise no período deste estudo foi relativamente baixa, pois as mesmas foram responsáveis por apenas 15% de toda amostragem recebida no período.
- Noventa e oito por cento (N=83 amostras) obtiveram resultados satisfatórios em sensibilidade e especificidade, demonstrando que os conjuntos testados no INCQS no período apresentaram desempenho de acordo com os requisitos aplicáveis a estes produtos.
- Embora a literatura dê ênfase à utilização de conjuntos para diagnóstico do HIV sensibilizados com peptídeos sintéticos e aos combinados de antígeno e anticorpo, os resultados mostram que os testes sensibilizados com proteína recombinante têm desempenho

similar e sua utilização também foi observada nas Unidades Hemoterápicas inspecionadas;

- Somente 5% dos kits de conjuntos para o diagnóstico do HIV analisados eram nacionais enquanto 95% foram internacionais, indicando que existe a necessidade de incentivo para a produção nacional de produtos desta linha.
- A qualidade dos kits para o diagnóstico do HIV tem relação direta com a segurança do diagnóstico laboratorial e com a triagem sorológica em Serviços de Hemoterapia. Dados do relatório anual PNDST/AIDS do ano de 2007 demonstraram que a taxa de notificação de transmissão de HIV por transfusão foi inferior a 1%, reforçando que todos os kits que obtiveram resultados satisfatórios atenderam aos requisitos específicos para o registro e conseqüentemente comercialização no mercado nacional.

7 PERSPECTIVAS

Tendo em vista os resultados obtidos no presente estudo, consideramos de fundamental importância para o INCQS a continuidade da pesquisa referente à avaliação da qualidade dos conjuntos para diagnóstico do HIV.

Ressaltamos alguns pontos a serem investigados:

- Monitoramento dos conjuntos para diagnóstico do HIV disponibilizados no mercado, através de programa de análise controle ou de análise fiscal.
- Avaliação da qualidade dos testes para diagnóstico do HIV baseados nos ensaios de amplificação de ácidos nucleicos.

8 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; Lichtman, A. H.; Pober, J. S. **Imunologia Celular & Molecular**. Brasil: Revinter, 2000. 479p.

ALDOVINE A.; Walker, B. D. **Techniques in HIV Research**. United States and Canada: Stockton Press, 1990. 285p.

BACHMANN, P. et al. Multicentre study for diagnostic evaluation of an assay for simultaneous detection of antibodies to HIV-1, HIV-2 and HIV-1 subtype O (HIV-O). **Infection**, n.23(5), p.322-333, 1995.

BEELAERT, G. et al. Comparative evaluation of eight commercial enzyme linked immunosorbent assays and 14 simple assays for detection of antibodies to HIV. **Journal of Virological Methods**, n.105, p. 197-206, 2002.

BEIRNART, Els [et al]. **Identification and Characterization of Sera From HIV-Infected Individuals With Broad / Cross-Neutralizing Activity Against Group M (envclad A-H) and Group O Primary HIV-1 Isolates**. Journal Of Medical Virology 61:14-24 (2000).

BERTOZZI, S. et al. **HIV/AIDS prevention and treatment** in: JAMISON, T. et al. **Disease Control Priorities in Developing Countries**. Washington (DC): IBRD/ the world bank and oxford University Press; 2006. disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=books&itool=toolbar>> Acesso em 04/02/2008.

BINSBERGEN VAN. J. [et al] **Reactivity of a new HIV-1 group O third generation A-HIV-1/2 assay with an unusual HIV-1 seroconversion panel and HIV-1 group O/group M subtyped samples**. Journal of Virological Methods 69 (1997) 29-37.

BRANSON, B.M. **State of the art for diagnosis of HIV infection** Clinical Infectious Disease. 2007 Dec 15; 45. Suppl 4: S221-5.

_____. **Rapid tests for HIV antibody**. AIDS Rev; 2: 76 – 83. 2000.

BRASIL. **Contas em AIDS: gasto público federal em 1997 e 1998 e estimativa do gasto nacional em 1998**. disponível em: <<http://www.aids.gov.br/avlia2/home.htm>> Acesso em: 28/03/2006.

BRASIL. Decreto nº 79094 de 5 de janeiro de 1977a. Regulamenta a Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos produtos de higiene, saneantes e outros produtos. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm. Acesso em: 02 jun. 2007.

BRASIL. Lei nº 1.075/MS de 27 de março de 1950. Dispõe sobre a doação voluntária de sangue. DOU de 27 mar. 1950. **Lex:** Arcabouço Legal de Hemoterapia. Legislação Federal e estadual, Aplicáveis no Estado de São Paulo, 1950-2003. v.1.0, 2004. CD-ROM.

BRASIL. Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos saneantes e outros produtos, e dá outras providências. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/medicamentos./legis.lei.htm. Acesso em: 02 jun. 2007.

BRASIL. Lei nº 7670/MS de 08 de dezembro de 1988. Dispõe sobre a extensão aos portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - SIDA/AIDS os benefícios que especifica e dá outras providências. [on line] Disponível em: www.legjur.com/legislacao/legisla_index.php?legisla=num&tip=lei&num=7670&ano=1988. Acesso em 21 mar. 2006.

BRASIL. Lei nº 8080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/legis.index.htm. Acesso em: 02 jan. 2008.

BRASIL. Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/legis.index.htm. Acesso em: 05 ago.2007.

BRASIL. MANUAL de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília: Coordenação Nacional de DST/Aids, 3ª ed, 1999.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de DST e AIDS. **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Implicações Éticas do Diagnóstico e da Triagem Sorológica do HIV** – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Portaria nº 542 de 22 de dezembro, de 1986. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica e inclui a sífilis congênita e a AIDS na relação de doenças e agravos de notificação compulsória. [on line] Disponível em: www.aids.gov.br/c-geral/lc0304.htm. Acesso em 30 jan. 2007.

BRASIL. Portaria nº 8 de 23 de janeiro de 1996. Dispõe sobre a alteração no registro de produtos correlatos na Secretaria de Vigilância Sanitária, indicando os documentos necessários para registro, revalidação, alteração, isenção ou cancelamento do registro junto a esta Secretaria. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/produtossaude/legis_esp.htm. Acesso em: 11 jan. 2006.

BRASIL. Portaria nº 59 de 28 de janeiro de 2003. Dispõe sobre a sub-rede de Laboratórios do Programa Nacional de DST e AIDS. [on line] Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/resolucoes.htm. Acesso em: 11 jan. 2006.

BRASIL. Portaria nº 121 de 24 de novembro de 1995a. Institui como norma de inspeção para os órgãos de Vigilância Sanitária do Sistema Único de Saúde, o “Roteiro de Inspeção em Unidades Hemoterápicas” e determina a todas as Unidades Hemoterápicas, o cumprimento das “Normas Gerais de Garantia de Qualidade para Unidades Hemoterápicas”, constantes nos Anexos I e II. **Compilação das Legislações da Hemoterapia Brasileira**, 1ª ed. São Paulo: Pilares, p. 50, 2004.

BRASIL. Portaria nº 1376 de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09 de junho de 1989, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Compilação das Legislações da Hemoterapia Brasileira**, 1ª ed. São Paulo: Pilares, p. 48-49, 2004.

BRASIL. Resolução RDC nº 153 de 14 de junho de 2004. Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, a placenta e da medula óssea. Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em 02 jun 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 350 de 28 de dezembro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Mercadorias Importadas. Disponível em: www.anvisa.gov.br/sangue/legis/leis.htm. Acesso em: 26 abr. 2006.

BRECHER, M. E.; GOODNOUGH, L. The rise and fall of preoperative autologous blood donation. **Transfusion**. 2001; 41: 1459-62. disponível em: <http://www.blackwell-synergy.com/action/show>. Acesso em 12/02/2008.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E.A.; Szwarcwald, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.34, n.2 mar/abr. 2001.

BRUST, S. et al. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/0 screening test. **Journal of Virological Methods**, n.90, p.153-165, 2000.

BURNOUF, T; RADOSEVICH, M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventive strategies. **Blood Reviews**, n. 14, p. 94-110, jun. 2000. [on line] Disponível em: www.sciencedirect.com/science/journal/0268960x. Acesso em: 16 ago. 2006.

BURNOUF, T. Factors affecting the quality/safety of hemophilia treatment products. In: **World Federation of Hemophilia**. Flórida, 2002. 8p.

BUSCH, M. P.; STATTON, G. A. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. **American Journal of Medicine**, n.102p. 117-124, 1997.

CAIRUTAS, C.M. O que corre em nossas veias fragmentos de sua história. Recife: **EBGE**, 2001. 134p.

CANNA, F. et al. **Screening of HIV in blood banks. Evaluation of fourth generation kits**. <[http:// www.scopus.com/scopus/record/display.url](http://www.scopus.com/scopus/record/display.url)> Acesso em 29/08/2006

CARVALHO, P. G. **Avaliação do Emprego de Teste Combinado Antígeno / Anticorpo da Identificação de Infecção Recente de HIV-I/II em Doadores de Sangue**. <www.sbac.org.br/pdfs/rbac3703_06.pdf> Acesso em 16/04/2008.

CASSEB, J.; Duarte, A. J. S. **Imunodeficiência Adquirida** in: LOPES, A.C. Tratado de Clínica Médica, v.3. São Paulo: ROCA, 2006, p. 3723 – 3736

CHAWLA, A., MURPHY, G., DONNELLY, C., BOOTH, C.L., JOHNSON, M., PARRY, J.V., PHILLIPS, A., GERETTI, A.M. Human Immunodeficiency Virus (HIV) antibody avidity testing to identify recent infection in newly diagnosed HIV type 1 (HiV-1) – seropositive persons infected with diverse HIV-1 subtypes. **Journal of Clinical Microbiology**, 45:415-420.

CHOI, H. K.; Goldani, L. Z. **Infecção pelo HIV** in : XAVIER, R.M.; Albuquerque, G. C.; Barros, E. **Laboratório na prática clínica**. Rio Grande do Sul: Artmed, 2006, p. 395 – 407.

CONSTANTINE, N.T. Serologic tests for the retroviruses approaching a decade of evolution. **AIDS**, v. 7, n. 1, 1993, p. 1-13.

COVAS, D. T., Haddad, S. K. **HIV** in: COVAS, D. T., Bordin, J. O., JUNIOR, D. M. L. Hemoterapia: fundamentos e prática. Rio de Janeiro: **Atheneu**, 2007, p.487-499.

CURA, E, Wendel, S. Manual de Procedimientos de controle da calidad para os laboratórios de serologia de los bancos de sangre. **Organización Panamericana de la Salud**. 1994.

DALLARI, S.G. O direito à Saúde. **Revista Saúde Pública**. São Paulo, 23(1): 1988, p 57-63.

DIAS, H. P. Direitos e obrigações em saúde. Brasília: **ANVISA**, 2002, p17-42.

ENGELBRECHT, Susan [et al]. **Evaluation of Commercially Available Assays for Antibodies to HIV-1 in Serum Obtained From South African Patients Infected With HIV-1 subtypes B, C, and D**. Journal of Medical Virology 44:223-226 (1994).

FAUCI, Anthony S. **HIV and AIDS: 20 years of science**. Nature Medicine; Volume 9; number 7 (July 2003).

FAUCI, A.S. et al. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. **Annals of Internal Medicine** , n.124, p. 654-663, 1996.

FERREIRA, A.W; Ávila, S.L.M. Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-Imunes. Rio de Janeiro: **Guabanara Koogan**, 2^a ed, 2001, p. 1-102.

GALVÃO-Castro, B ; Ivo-dos-Santos J ; Couto - Fernandez JC ; Bongertz V ; Chequer-Bou-Habib D ; Sion FS ; Barth OM ; Pessoa MH ; Pereira MS . Isolation and antigenic characterization of human immunodeficiency virus (HIV) in Brazil.. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 82, n. 4, p. 453-456, 1987.

GORKI, G. et al. **Dinamica Viral do Subtipo B do HIV-1 Brasileiro**. <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>> Acesso em 18/02/2008.

GUPTA, A., CHAUDHARY V.K. Bi-functional recombinant fusion proteins for rapid detection of antibodies to both HIV-1 and HIV-2 in whole blood. **BMC Biotechnology** 6:39, 2006.

GÜRTLER, Lutz et al. **Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay**. Journal of Virological Methods 75 (1998) 27-38.

HOLMES, K.K; DELAY, P.R; Cohen, M.S. – Controle de DST: uma prioridade de saúde pública. In: Controle de doenças sexualmente transmissíveis: Manual de Planejamento e Coordenação de Programas. Rio de Janeiro, **Te Corá**, 1997.

HONG, L., KETEMA, F., SILL, A.M., KREISEL, K.M., CLEGHORN, F.R, CONSTANTINE, N.T. A simple and inexpensive particle agglutination test to **Infectious Disease**, 11:459-465, 2007.

HUANG, L. J., Liu, C. Y., CHU, S. C., WONG, W.W., LIN, Y. C., LIU, W. T., CHAN, Y. J. **Predictive value of two commercial human immunodeficiency virus serological tests in cases indeterminate Western blot results**. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 39: 219 – 224. 2006.

JANOT, C. **La reevaluation de la sensibilité des trousse de dépistage des anticorps anti-VIH**. Revue Française des Laboratoires, Novembre 1995. n° 279.

JUNG-AH, K. et al. **Performance of three automated human immunodeficiency virus antigen- antibody combination immunoassays**. Journal of Virological Methods, 133; 20 – 26. 2006.

KALLAS, E. G. et al . Establishment of the serologic testing algorithm for recent human immunodeficiency virus (HIV) seroconversion (STARHS) strategy in the city of São Paulo, Brazil. **Braz J Infect Dis** , Salvador, v. 8, n. 6, 2004 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702004000600003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 May 2008. doi: 10.1590/S1413-86702004000600003.

KIENY, M. P. Structure and the regulation of the human AIDS virus. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, n.3, p.395-402, 1990.

KISSIN, Dimitri M. [et al]. **Rapid HIV and prevention of perinatal HIV transmission in high-risk maternity hospitals in St. Petersburg, Russia.** American Journal of Obstetrics & Gynecology. February, 2008 <www.ajog.org>

KLATT, E. C. Pathology of AIDS. **Florida State University College of Medicine: Version 11, 2002.**

KLEINMAN, S., BUSCH, M.P., HALL, L., THOMSON, R., GLYNN, S., GALLAHAN, D., OWNBY, H.E., WILLIAMS, A.E. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *JAMA*, 280:1080-1085, 1998.

KNIGHT, S. C.; PATTERSON, S. Bone marrow-derived dendritic cells, infection with human immunodeficiency virus and immunopathology. **Annual Review Immunology**, n.15, p.593-615, 1997.

KOTHE, D. [et al]. **Performance Characteristics of a New Less Sensitive HIV-1 Enzyme Immunoassay for Use in Estimating HIV Seroincidence. EPIDEMIOLOGY AND SOCIAL SCIENCE.** Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 33(5):625-634, August 15, 2003.

KORBER, B. et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. **Science**, n.288, p. 1789-1796, 2000.

KUUN, Eben; BRASHAW, Marion; HEYNS, Anthon du P. **Sensitivity and Spencificity of / Standard and Rapid HIV-Antibody tests / Evaluated by Seroconversion and Non-Seroconversion Low-Titre Panels.** Vox Sang 1997; 72:11-15

KWON, J-A., YOON, S-Y., LEE, C-K., LIM, C-S., LEE, K.N., BRENNAN, C.A., DEVARE, S.G. Performance evaluation of three automated human

immunodeficiency virus antigen-antibody combination immunoassays. **Journal of Virological Methods**. 133:20-26, 2006

KWON, Jung-Ah [et al]. **Performance evaluation of three automated human immunodeficiency virus antigen-antibody combination immunoassays**. *Journal of Virological Methods*; Volume 133, April 2006 < <http://www.sciencedirect.com/science>> Acesso em 28/09/2006

LAKSHMI, V; PONAMGI, SP. **Evaluation of an indigenous western blot kit for human immunodeficiency virus**. *Indian J med Microbiol* 2002; 20:200-5 Disponível em: <<file://www.ijmm.org/text.asp?2002/20/4/200/6956>> Acesso em 02/05/2007.

LAPERCHE, S. ; MANIEZ-MOUNTREUIL, M. ; COUROUCÉ, A. M. **Les test de dépistage combiné de l'antigène p24 et des anticorps antiVIH dans l'infection precoce à VIH-I**. *Transfus Clin Biol* 2000;7 Suppl 1:18-24

LEVY, J. A. Pathogenesis of HIV infection. **Microbiology Reviews**, n.57, p. 183-289, 1993.

LOPES, Antonio Carlos. **Tratado de Clínica Médica**. v.3 – São Paulo: Roca, 2006.

LY, T. D. Et al. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. **Journal of Clinical Microbiology**, v.39, n.9, p. 3122-3128, sept. 2001.

Ly, T. D. et al. Avaliação da sensibilidade e especificidade de seis ensaios HIV combinados antígenos p24 e anticorpos. **LAES e HAES**, v.1, n.4. p. 134-154, 2006.

MAHÉ, C., KALEEBU, P., OJWIYA, A., WHITWORTH, J..AG. Human immunodeficiency virus type 1 Western blot: revised diagnostic criteria with fewer indeterminate results for epidemiological studies in Africa. **International Journal of Epidemiology**, 31:985-990, 2002.

MILLER, Michael D. **Expression of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) *nef* Gene during HIV-1 Production Increases Progeny Particle Infectivity Independently of gp160 or Viral Entry**. *Journal of Virology*, Jan. 1995, p. 579-584.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids. **Série Manuais** n° 60, 2004a, 56p.

MOLLINSON, P.; ENGEFRIET, C.; CONTRERAS, M. Blood transfusion in clinical medicine. 5. ed. Londres: **Blackwel Scientific**, 1996.

MORGADO, Mariza G. et al. Human immunodeficiency syndrome and tropical diseases: a Brazilian perspective. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2000. vol. 95. Suppl. 1: 145-151. disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>> Acesso em 18/02/2008

MORIMURA. Maria Celina [et al]. **Frequência de testagem rápida para o HIV durante a admissão para o parto em puérperas no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP.** Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife, 6 (Supl1): S69-S76, maio, 2006

MYLONARKIS, E. et al. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. **The American Journal of Medicine**, n.109, p. 568-576, 2000.

NOVACK, L., GALAI, N., YEAARI, A., ORGEL, M., SHINAR, E., SAROV, B. **Use of seroconversion panels to estimate delay in detection of anti-human immunodeficiency virus antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay of pooled compared singleton serum samples.** Journal of Clinical Medical, p. 2909 – 2913, 2006.

NUNES, André. **O Impacto Econômico da AIDS/HIV no Brasil.** Texto para discussão n° 505. Brasília, Ipea. agosto de 1998.

O'CONNELL, R.J., PEEL, S.A. Multispot™ HIV-1/HIV-2 Rapid Test: advantages over other rapid tests. **Expert Review of Molecular Diagnosis**, 7:499-505, 2006.

PERRIN, Luc; KAISER, Laurent ; YERLY, Sabine. **The lancet Infectious Diseases.** Volume 3, Issue 1, January 2003, Pages 22-27 <<http://sciencedirect.com/science>> Acesso em 18/02/2008

PETZ, L. et al. Clinical practice of transfusion medicine. 3. ed. New York: **Churchil Livingstone**, 1996.

PHILLIPS, S., GRANADE, T.C., PAU, C-P., CANDAL, D., HU, D.J., PAREKH, B.S. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, 7:698-699, 2000.

PIOT. P [et al] **Evaluation of a Line Immunoassay for Simultaneous Confirmation Of Antibodies to HIV-1 and HIV-2.** Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis, November 1991, p. 939-946

PORTELA, Margareth Crisóstomo; LOTROWSKA, Michael. **Assistência aos pacientes com HIV no Brasil.** Rev. Saúde Pública, 2006

QUINN, T. C. Global burden of HIV pandemic (comments). **The Lancet**, n. 348, p. 99-106, 1996.

RIBEIRO, A.S. **Confecção de painel para controle da qualidade de conjuntos para o diagnóstico do HIV.** Monografia apresentada à Coordenação de pós-graduação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade e Saúde-INCQS/FIOCRUZ, 2005.

ROCHELLE, P. [et al] **Routine human immunodeficiency virus testing: An economic evaluation of current guidelines.** The American Journal of Medicine, 2005. 118, 292-300

SÁEZ-ALQUÉZAR, Amadeo. **Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV).** Revista Newslab; Ano XIV – N.86 – Fev/Mar 2008.

SANCHES, M. L. et al. **Mejoria continua de la calidad- Guia para los laboratorios clinicos de America Latina.** Editora Panamericana, 1995.

SAVILLE, R. D. et al. Fourth- generation enzyme –linked immunosorbent assay for the simultaneous detection of human immunodeficiency virus antigen and antibody. **Journal of Clinical Microbiology**, v.39, n.7, p. 2518-2524, 2001.

SCHÜPBACK, J., GEBHARDT, M.D., TOMASIK, Z., NIEDERHAUSER, C., et al. Assessment of recent HIV-1 infection by a line immunoassay for HIV-1/2 confirmation. **PLOS Medicine**, 4:e 343, 2007.

SILVA, A. C. M.; BARONE, A. A. Risk factors for HIV infection among patients infected with hepatitis C vírus. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 40 n. 3, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000300017&Ing=en&nrm=iso. Acesso em: 02 may 2008.

TEBOURSKI, F., SLIM, M.A., ELGAAIED, A. Diagnosis of HIV-1 infection: importance of taking into account the anti-*pol* gene product reativity in the interpretation of Western blot results. **Immunology Letters**, 94:39-41, 2004.

TOBLER, Leslie H. [et al]. **Evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Chagas antibody in US blood donors**. Transfusion. Volume 47, January 2007.

UNAIDS. **AIDS Epidemic update**. World Health Organization, 2007. Disponível em: http://aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-190355A3174%7D/%7BFD5F2E-FB97-4749-BDA2-1C2360F5987%7D/2007_epiupdate_en.pdf.

UNAIDS. **Report on the global AIDS epidemic**. World Health Organization Geneva. 2005.

VIDAL, Alaíde Mader Braga; CATAPANI, Wilson Roberto. **O Método imunoenzimático ELISA versus microscopia: vantagens e desvantagens no diagnóstico de giardíase**. São Paulo Méd. J., São Paulo, v. 123, n.6, 2005. <http://scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S51631802005000600006&Ing=pt&nrm=iso> Acesso em: 25/10/2006

WALTHER, Lilian et al. **Evaluation of HIV-1/HIV-2 immunoblots for detection of HIV-2 antibodies**. Clinical and Diagnostic Virology 4 (1995) 67-79

WEBER, B. et al. **Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays**. Journal of Clinical Microbiology, v.36, n.8, p.2235-2239, aug. 1998.

WEBER, B. **HIV seroconversion: performance of combined antigen/antibody assays**. AIDS 17, 931 – 933. 2003

9 GLOSSÁRIO

Análise Prévia – efetuada em determinados produtos sob o regime de Vigilância Sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro.

Análise Fiscal – efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído pelo Regulamento, em caráter de rotina, para a apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual.

Análise Controle – efetuada em produtos sob regime de vigilância sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro.

Análise de Orientação – análise requerida pelos órgãos públicos.

Controle de Qualidade – conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos abrangidos por esta legislação, para que satisfaçam às normas de atividades, pureza, eficácia e inocuidade.

Detentor do Documento de regularização do Produto na ANVISA: designação dada ao titular do registro, do cadastro, da autorização de modelo, da notificação ou do protocolo pertinente do bem ou produto perante à ANVISA.

Fabricação – todas as operações que se fizerem necessárias à obtenção dos produtos abrangidos por Lei nº 6360/76.

Lote – quantidade de um medicamento ou produto abrangido pela Lei nº 6360/76, que se produz em um ciclo de fabricação, cuja característica essencial é a homogeneidade.

Plasma - porção líquida remanescente após separação física dos elementos celulares do sangue total, através de processos de sedimentação, centrifugação ou obtida por plasmaferese.

Registro de produto - inscrição, em livro próprio, após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que se trata a lei, com a indicação do nome, fabricante, procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizam.

Especificidade Clínica ou Diagnóstica - Incidência de resultados verdadeiramente negativos, obtidos quando o teste é aplicado em indivíduo sabidamente não portadores da doença em estudo.

Falso Negativo (FN) - ensaio com resultado negativo obtido de amostra de indivíduo infectado.

Falso Positivo (FP) - ensaio com resultado positivo obtido de amostra de indivíduo não infectado.

Janela imunológica - o tempo entre a infecção pelo HIV e a produção de anticorpos suficientes para positivar um teste sorológico de detecção de anticorpos do HIV.

Ponto de corte (“cut off”- CO) - corresponde à média das leituras dos resultados negativos mais dois ou três desvios padrão.

Sensibilidade Clínica ou Diagnóstica - Incidência de resultados verdadeiramente positivos, obtidos quando um teste é aplicado em indivíduos sabidamente portadores da doença em estudo.

Serviço de Hemoterapia - entidade com a finalidade de prestar assistência e apoio hemoterápico e/ou hematológico à rede de serviços de saúde.

Verdadeiro Positivo (VP) - ensaios sucessivos com resultados positivos obtido de uma amostra de indivíduo infectado.

Verdadeiro Negativo (VN) - ensaios sucessivos com resultados negativos obtido de uma amostra de indivíduo não infectado.

Testes Confirmatórios - quando um teste suplementar é utilizado para confirmar um diagnóstico inicial positivo para a infecção do HIV.