

ELAINE MONTEIRO MATSUDA

*“MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1:
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO AGUDA E PROPOSTA
DE UM ALGORITMO PARA IDENTIFICAÇÃO DE
CASOS RECENTES”*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Luís Fernando de Macedo Brígido

SÃO PAULO
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Matsuda, Elaine Monteiro

Monitoramento da infecção pelo HIV-1: diagnóstico da infecção aguda e proposta de um algoritmo para identificação de casos recentes/
Elaine Monteiro Matsuda. -2020.

Tese (Doutorado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2020.

Área de concentração: Infectologia em Saúde Pública.

Orientação: Prof. Dr. Luís Fernando de Macedo Brígido.

1. HIV-1.
2. Diagnóstico.
3. Pontuação de propensão.
4. Monitoramento epidemiológico.

SES/CCD/CD-407/2020

Elaborada por Renan Matheus Predasoli CRB 8/9275

Ao meu pai por ter confiado em mim e investido no meu sonho. A minha mãe e irmã por sempre terem me apoiado nas minhas escolhas. Aos meus filhos, Fernanda e Luiz Eduardo por serem meus fãs incondicionais e por entenderem as minhas ausências. A minha irmã de alma Marici Bonagurio (*in memoriam*) por ter sido um exemplo de amor e luta pela vida, sempre com um lindo sorriso.

Agradecimentos

Ao universo por ter colocado no meu caminho, as pessoas necessárias para minha evolução.

Aos meus pacientes por terem confiado suas vidas, serem parte da minha família e que com eles e por eles continuamos na busca por dias melhores, sonhando um dia com a cura.

Aos meus pais Mitsuo Matsuda e Maria Cristina Monteiro Matsuda por terem acreditado no meu sonho e terem sido um exemplo de caridade e honestidade.

A minha irmã gêmea Eluiza Monteiro Matsuda pelo exemplo de superação.

Aos meus filhos Fernanda e Luiz Eduardo Matsuda Manzoni por serem a minha maior fonte de inspiração, quero ser um exemplo de que sempre devemos lutar por aquilo que acreditamos.

Ao meu orientador Professor Doutor Luís Fernando de Macedo Brígido por ter sido muito mais que meu orientador, ter despertado a pesquisadora que existia dentro de mim, ter vibrado com cada conquista e ter escolhido trilhar o mesmo caminho.

A Professora Doutora Cristina Adelaide Figueiredo por ter confiado incondicionalmente em mim, e infelizmente ter nos deixado tão inesperadamente. Cris por você tentei fazer o meu melhor.

A Professora Doutora Ivana Barros de Campos do Instituto Adolfo Lutz, Regional de Santo André, por toda confiança, dedicação e incentivo. Não podendo deixar de mencionar a Profa. Dra. Andréia Moreira dos Santos Carmo e Daniela Rodrigues Colpas.

A Professora Doutora Paula Araújo Opronolla por todo ensinamento concedido com muito carinho.

A equipe do Laboratório de Retrovírus do Núcleo de Doenças de Vinculação Sanguínea e Sexual, do Centro de Virologia, do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, em especial a Giselle Ibete Silva López-Lopes pelo exemplo de dedicação à saúde pública.

A Secretaria de Saúde de Santo André por reconhecer o Ambulatório de Referência em Moléstias Infecciosas de Santo André (ARMI) como unidade de ensino e pesquisa, o renomeando como “*Centro Médico de Especialidades, Referência em Assistência, Ensino e Pesquisa em Infectologia*”, após inauguração da nova sede em 17 de dezembro de 2018. A pesquisa não foi um objetivo e sim uma consequência da batalha por uma melhoria na qualidade da assistência no SUS.

A equipe do Programa de Prevenção de Agravos Crônicos Transmissíveis e do ARMI - Ambulatório de Referência em Moléstias Infecciosas de Santo André, atual Centro Médico de Especialidades, Referência em Assistência, Ensino e Pesquisa em Infectologia.

A Cintia Mayumi Ahagon, Valeria de Oliveira Silva e Tatiane de Souza Assis, minhas meninas, as sementes do Núcleo de Informação e Pesquisa do Programa de Prevenção de Agravos Crônicos Transmissíveis da Secretaria da Saúde de Santo André/SP, com participação especial de Fernanda Matsuda Manzoni.

A Luana Portes Ozório Coelho pelo apoio na execução laboratorial do projeto.

A Sonia Regis Alvarez pela sua amizade, confiança e persistente dedicação na luta para a prevenção de novas infecções pelo HIV.

A todos aqueles que de alguma maneira incentivaram e acreditaram que este projeto beneficiaria os nossos pacientes. Aprendemos juntos! Meu muito obrigada!

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo apoio financeiro ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Esta tese teve foi parcialmente financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelos projetos 2013/194417 e PPSUS2016/148131.

Resumo

O tratamento antirretroviral eficaz tornou a aids uma doença crônica manejável, porém, passados quase quarenta anos, a epidemia se sustenta. Entender quem são os indivíduos responsáveis pelos novos casos (infecção incidente), que apresentam maior transmissibilidade, vinculá-los rapidamente no tratamento e mantê-los com adesão é importante estratégia para quebra da cadeia de transmissão (indetectável=intransmissível). Nosso estudo procurou identificar casos recentes e avaliar a factibilidade de se reconhecer estes casos, não somente na admissão no serviço, para priorizar esta vinculação, mas também, para fins de vigilância epidemiológica, propondo uma pontuação de identificação, sem custo adicional ao SUS, combinando parâmetros laboratoriais e clínicos (e.g. sintomas suspeitos de SRA no último ano, CD4 e carga viral no diagnóstico). Amostras de uma coorte de 204 pacientes (2011-2017) foram avaliadas em testes de estimativa de tempo de infecção [índice de avidez (*Bio-rad, protocolo CEPHIA*), CMIA (*architect*) e índice de ambiguidade da sequência *pol*. Nestes a proporção de casos recentes foi de 26,3% (CMIA<250 RLU), 56% (índice de avidez<80%) e 68,5% (ambiguidade<0,5%) sugerindo que novas infecções são responsáveis por cerca de metade dos casos. Os valores do índice de avidez e da CMIA, índice de avidez e do índice de ambiguidade, mostraram-se correlacionados (*Spearman, p<0,005*), sugerindo terem boa comparabilidade. A pontuação foi testada quanto ao seu poder preditivo (curva ROC) para diferentes definições de identificação da infecção recente. A pontuação de melhor poder discriminativo foi quatorze, com sensibilidade de 66-80% e especificidade de 75-84%, com área sobre a curva de 0,77-0,87. Entre os 204, destacamos 7 casos de infecção na fase aguda entre 47 suspeitos, diagnosticados por biologia molecular, e adicionais 3/546 casos com sintomas compatíveis com SRA, testados e negativos para dengue na epidemia de 2015. A resistência primária mostrou-se baixa (6%) e houve elevada supressão viral (95%). Nesta coorte, o uso de teste molecular e da sorologia de 4^a geração, foram importantes na identificação de casos agudos, porém necessitam de estudos de custo efetividade para sua incorporação de forma mais ampla.

Palavras chave: 1. HIV-1. 2. Diagnóstico. 3. Pontuação de propensão. 4. Incidência. 5. Resistência viral a medicamentos. 6. Monitoramento epidemiológico.

Abstract

Effective antiretroviral treatment has made AIDS a manageable chronic disease, however, after almost forty years, the epidemic is sustained. Understanding who are the individuals responsible for the new cases (incident infection), is crucial to guide prevention strategies. In addition, as this population has greater transmissibility, linking them quickly in treatment and keeping them with adherence is an important strategy for breaking the chain of transmission (undetectable = untransmissible). Our study sought to identify recent cases and assess the feasibility of recognizing these cases, not only on admission to the service, to prioritize linkage to care, but also, for epidemiological surveillance purposes, with identification algorithms based on information obtained without additional cost to the SUS. Samples from a cohort of 204 patients (2011-2017) were evaluated in three tests for estimating infection time [avidity index (Bio-rad, CEPHIA protocol), chemiluminescence (architect) and ambiguity index of the *pol* sequence. The proportion of recent cases ranged were 26.3% (CMIA <250 RLU), 56% (avidity index<80%) and 68.5% (ambiguity index<0.5%) suggesting that new infections are responsible for about half of the cases. There was a correlation (*Spearman*) between the values of the avidity index and the CMIA, avidity index and ambiguity index ($p <0.005$), suggesting that they have good comparability. From the combination of laboratory and clinical parameters (e.g., acute infection suspected symptoms in the last year, CD4 and viral load at diagnosis), were scored and tested for their predictive power (ROC curve) to different definitions of recent infection. The score with the best discriminative power was fourteen, with a sensitivity 66-80% and specificity 75-84%, an area on the curve 0.77-0.87. Among the 204, we highlight 7 cases of infection in the acute phase among 47 suspects, diagnosed by molecular biology, and an additional 3/546 cases with compatible symptoms of acute viral disease, tested and negative for dengue in the 2015 epidemic. Primary resistance was low (6%) and there was high viral suppression (95%). In this cohort, the use of molecular testing and 4th generation serology were important in the identification of acute cases, but they require cost-effective studies for their broader incorporation.

Key words: 1. HIV-1. 2. Diagnosis. 3. Propensity score. 4. Incidence. 5. Drug resistance, viral. 6. Epidemiological monitoring

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

AcNSS	Anticorpos neutralizantes espécie específica
aids	<i>acquired immune deficiency syndrome</i>
al.	Colaboradores
ARMI	Ambulatório de Referência em Moléstias Infecciosas
ARV	Antirretroviral
CAgAC	Complexo Antígeno Anticorpo
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEPHIA	<i>Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays</i>
CMIA	Quimioluminescência com micropartículas
col.	Colaboradores
CPR	<i>Stanford Calibrated Population Resistance Criteria</i>
CRFs	Formas recombinantes circulantes
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
CV	Carga viral
DEA	Dietilamina
<i>Def_aaa_cd_sc1a</i>	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela associação de três testes laboratoriais para estimativa de tempo de infecção, CD4 e soroconversão de 1 ano</i>
<i>Def_aaa_cd_sc3m</i>	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela associação de três testes laboratoriais para estimativa de tempo de infecção (avidez, CMIA e ambiguidade) e CD4 ≥ 200 células/mm³ e soroconversão de 3 meses</i>

<i>Def_av80</i>	<i>Classificação do caso como infecção recente versus crônica definidos pelo índice de avidez de 80%</i>
<i>Def_sc1a_av40</i>	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida pelo soroconversão referida ou bem documentada, acrescido de casos com índice de avidez menor que 40%</i>
<i>Def_sc1aC_av40</i>	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida pelo soroconversão com data de certeza do negativo anterior, acrescido de casos com índice de avidez menor que 40%</i>
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i>
DMIR	Duração média da infecção recente
DNA	Ácido desoxirribonucleíco
DO	Densidade óptica
DR	Diagnóstico recente
DR204	Coorte de 204 casos com diagnóstico recente
DST	Doença sexualmente transmissível
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Testes imunoenzimáticos
EUA	Estados Unidos da América
Gp	Glicoproteínas
GRI	<i>Genotypic Resistance Interpretation Algorithm</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPTN	<i>HIV Prevention Trials Network</i>
HSH	Homem que faz sexo com homem
HTLV	Human T-cell lymphotropic virus type III
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança

IP	Inibidor de protease
IQR	Variação de interquartil
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogos de núclos(t)ídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogos de núclos(t)ídeo
Kb	Kilobases
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
MR	Mutações de Resistência
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PEP	Profilaxia pós exposição
PR	Protease
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PVH	Pessoas vivendo com HIV
RLU	<i>Relative light units</i>
RNA	Ácido ribonucleico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
Rpm	Rotações por minuto
RT	Transcriptase reversa
SC	Soroconversão
SES	Secretaria de Estado da Saúde
S/CO	<i>Signal to cut-off</i>
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIV	<i>Simian immunodeficiency virus</i>
SRA	Síndrome retroviral aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TasP	Tratamento como prevenção

TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDRM	<i>Transmitted drug resistance mutations</i>
TR	Teste Rápido
UNAIDS	Programa conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids
W blot	Western blot
WHO	<i>World Health Organization</i>

Lista de Figuras

FIGURA 1 - ESGUEMA REPRESENTATIVO DO GENOMA DO HIV-1.....	26
FIGURA 2 - HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV-1	27
FIGURA 3 - HISTÓRIA NATURAL E IMUNOPATOGENESE DA INFECÇÃO PELO HIV-1..	28
FIGURA 4 - CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO ÍNDICE DE AVIDEZ (%) E DE CMIA (S/CO) EM 137 PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS COM INFECÇÃO PELO HIV.....	60
FIGURA 5 - CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DO ÍNDICE DE AMBIGUIDADE (%) E DE CMIA (S/CO) EM 120 PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS COM INFECÇÃO PELO HIV.....	60
FIGURA 6 - CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DE ÍNDICE DE AMBIGUIDADE (%) E O ÍNDICE DE AVIDEZ (%) EM 158 PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS COM INFECÇÃO PELO HIV	61
FIGURA 7 – RESULTADO DO ÍNDICE DE AVIDEZ (%) EM AMOSTRAS DE 181 PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS DE ACORDO COM CONHECIDA SOROCONVERSÃO DE TRÊS MESES (N=36)	62
FIGURA 8 - RESULTADO DO ÍNDICE DE AVIDEZ (%) EM AMOSTRAS DE 181 PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS DE ACORDO COM CONHECIDA SOROCONVERSÃO DE UM ANO (N=75)	63
FIGURA 9 – RESULTADOS DE CMIA (S/CO) EM 118 AMOSTRAS DE PACIENTES CATEGORIZADOS PELO ÍNDICE DE AVIDEZ <80% OU PELA SOROCONVERSÃO <365DIAS (<i>DEF_AV80</i>) COMO INFECÇÃO RECENTE (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	65
FIGURA 10 - RESULTADOS DE ÍNDICE DE AMBIGUIDADE (%) EM 149 AMOSTRAS DE PACIENTES CATEGORIZADOS PELO ÍNDICE DE AVIDEZ <80% OU PELA SOROCONVERSÃO <365DIAS (<i>DEF_AV80</i>) COMO INFECÇÃO RECENTE (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>).....	65
FIGURA 11 - CURVA DE KAPLAN-MEIER DA PROPORÇÃO DA SUPRESSÃO VIRAL NO COORTE DR204, DEMONSTRA O TEMPO EM DIAS PARA A PRIMEIRA CARGA VIRAL ABAIXO DE 40 COPIAS/ML ENTRE TODOS QUE INICIARAM TARV	70
FIGURA 12 – RESULTADOS DO ÍNDICE DE AVIDEZ EM AMOSTRAS DE CASOS CLASSIFICADOS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDOS PRIORITARIAMENTE PELA	

SOROCONVERSÃO DE 1 ANO, COM DATA DO NEGATIVO ANTERIOR BEM DEFINIDA (<i>DEF_SC1AC_AV40</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	72
FIGURA 13 – RESULTADOS DE QUIMIOLUMINESCÊNCIA EM AMOSTRAS DE CASOS CLASSIFICADOS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDOS PRIORITARIAMENTE PELA SOROCONVERSÃO DE 1 ANO, COM DATA DO NEGATIVO ANTERIOR BEM DEFINIDA (<i>DEF_SC1AC_AV40</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	73
FIGURA 14 – RESULTADOS DO ÍNDICE DE AMBIGUIDADE EM AMOSTRAS DE CASOS CLASSIFICADOS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDOS PRIORITARIAMENTE PELA SOROCONVERSÃO DE 1 ANO, COM DATA DO NEGATIVO ANTERIOR BEM DEFINIDA (<i>DEF_SC1AC_AV40</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	73
FIGURA 15 - CURVA ROC RELACIONANDO PONTUAÇÃO E <i>DEF_SC1AC_AV40</i>	74
FIGURA 16 - - RESULTADOS DO ÍNDICE DE AVIDEZ EM AMOSTRAS DE CASOS CLASSIFICADOS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDOS PRIORITARIAMENTE PELA SOROCONVERSÃO DE 1 ANO (<i>DEF_SC1AC_AV40</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	76
FIGURA 17 - RESULTADOS DE QUIMIOLUMINESCÊNCIA EM AMOSTRAS DE CASOS CLASSIFICADOS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDOS PRIORITARIAMENTE PELA SOROCONVERSÃO DE 1 ANO (<i>DEF_SC1AC_AV40</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	76
FIGURA 18 -- RESULTADOS DE ÍNDICE DE AMBIGUIDADE EM AMOSTRAS DE CASOS CLASSIFICADOS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDOS PRIORITARIAMENTE PELA SOROCONVERSÃO (<i>DEF_SC1AC_AV40</i>) DE 1 ANO (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	77
FIGURA 19– CURVA ROC RELACIONANDO PONTUAÇÃO E <i>DEF_SC1A_AV40</i>	78
FIGURA 20 – RESULTADOS DO ÍNDICE DE AVIDEZ EM AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDA PRIORITARIAMENTE PELA ASSOCIAÇÃO DE QUATRO PARÂMETROS LABORATORIAIS (CD4, CMIA, ÍNDICE DE AVIDEZ E AMBIGUIDADE) ACRESCIDO DE SOROCONVERSÃO DE 3 MESES (<i>DEF_AAA_CD_SC3M</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	79
FIGURA 21 – RESULTADOS DE QUIMIOLUMINESCÊNCIA EM AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDA PRIORITARIAMENTE PELA ASSOCIAÇÃO DE QUATRO PARÂMETROS LABORATORIAIS (CD4, CMIA, ÍNDICE DE AVIDEZ E	

AMBIGUIDADE) ACRESCIDO DE SOROCONVERSÃO DE 3 MESES (<i>DEF_AAA_CD_SC3M</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	79
FIGURA 22 – RESULTADOS DE ÍNDICE DE AMBIGUIDADE EM AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDA PRIORITARIAMENTE PELA ASSOCIAÇÃO DE QUATRO PARÂMETROS LABORATORIAIS (CD4, CMIA, ÍNDICE DE AVIDEZ E AMBIGUIDADE) ACRESCIDO DE SOROCONVERSÃO DE 3 MESES (<i>DEF_AAA_CD_SC3M</i>) (TESTE DE <i>MANN-WHITNEY</i>)	80
FIGURA 23 - CURVA ROC RELACIONANDO PONTUAÇÃO E <i>DEF_AAA_CD_SC3M</i> ...	81
FIGURA 24- RESULTADOS DO ÍNDICE DE AVIDEZ EM AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDA PRIORITARIAMENTE PELA ASSOCIAÇÃO DE QUATRO PARÂMETROS LABORATORIAIS (CD4, CMIA, ÍNDICE DE AVIDEZ E AMBIGUIDADE) ACRESCIDO DE SOROCONVERSÃO DE 1 ANO (TESTE DE <i>MANN-</i> <i>WHITNEY</i>).....	83
FIGURA 25 - RESULTADOS DE QUIMIOLUMINESCÊNCIA EM AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDA PRIORITARIAMENTE PELA ASSOCIAÇÃO DE QUATRO PARÂMETROS LABORATORIAIS (CD4, CMIA, ÍNDICE DE AVIDEZ E AMBIGUIDADE) ACRESCIDO DE SOROCONVERSÃO DE 1 ANO (TESTE DE <i>MANN-</i> <i>WHITNEY</i>).....	83
FIGURA 26 - RESULTADOS DE ÍNDICE DE AMBIGUIDADE EM AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO INFECÇÃO RECENTE DEFINIDA PRIORITARIAMENTE PELA ASSOCIAÇÃO DE QUATRO PARÂMETROS LABORATORIAIS (CD4, CMIA, ÍNDICE DE AVIDEZ E AMBIGUIDADE) ACRESCIDO DE SOROCONVERSÃO DE 1 ANO (TESTE DE <i>MANN-</i> <i>WHITNEY</i>).....	84
FIGURA 27 - CURVA ROC RELACIONANDO PONTUAÇÃO E <i>DEF_AAA_CD_SC1A</i>	85

Lista de Tabelas

TABELA 1 - PERFIL DOS PACIENTES QUANTO A CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS DE 204 PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO CDC 2014	57
TABELA 2 – DEFINIÇÃO DE RECENTE CONTRA CRÔNICO EM DIFERENTES MÉTRICAS NOS TESTES DE ESTIMATIVA DE TEMPO DE INFECÇÃO EM PACIENTES SABIDAMENTE COM SOROCONVERSÃO DE 365 DIAS	58
TABELA 3 - RESULTADOS DE CMIA (S/CO) E ÍNDICE DE AVIDEZ (%) ENTRE QUATRO CASOS COM ÍNDICE DE AVIDEZ MENOR QUE 80%, E DESCARTADOS COMO INFECÇÃO RECENTE PELO CRITÉRIO CDC1993 C.	64
TABELA 4 - CONCORDÂNCIA ENTRE SER CLASSIFICADO COMO INFECÇÃO RECENTE PELO ÍNDICE DE AVIDEZ <80% OU PELA SOROCONVERSÃO <365DIAS E A SUSPEITA DE INFECÇÃO AGUDA/PRIMÁRIA (MENOS QUE 100 DIAS) NA ADMISSÃO	67
TABELA 5 - CONCORDÂNCIA ENTRE SER CLASSIFICADO COMO INFECÇÃO RECENTE PELO ÍNDICE DE AVIDEZ <80% OU PELA SOROCONVERSÃO <365DIAS E A SUSPEITA DE INFECÇÃO RECENTE (MENOS QUE 365 DIAS) NA ADMISSÃO	67
TABELA 6 - PRESENÇA DE MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA CPR (<i>STANFORD CALIBRATED POPULATION RESISTANCE CRITERIA</i>) E GRI (<i>GENOTYPIC RESISTANCE INTERPRETATION ALGORITHM</i>) DE ACORDO COM A DEFINIÇÃO <i>DEF_AV80</i>	68
TABELA 7 - PRESENÇA DE MUTAÇÃO DE RESISTÊNCIA CPR (<i>STANFORD CALIBRATED POPULATION RESISTANCE CRITERIA</i>) E GRI (<i>GENOTYPIC RESISTANCE INTERPRETATION ALGORITHM</i>) DE ACORDO COM O RISCO NO SEXO MASCULINO	69
TABELA 8 - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA PONTUAÇÃO NA DEFINIÇÃO DE RECENTE OU CRÔNICO <i>DEF_SC1AC_AV40</i>	74
TABELA 9 - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA PONTUAÇÃO NA DEFINIÇÃO DE RECENTE OU CRÔNICO <i>DEF_SC1A_AV40</i>	77
TABELA 10 - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA PONTUAÇÃO NA DEFINIÇÃO DE RECENTE OU CRÔNICO NA <i>DEF_AAA_CD_SC3M</i>	81

TABELA 11 - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA PONTUAÇÃO NA DEFINIÇÃO DE RECENTE OU CRÔNICO NA DEF_AAA_CD_SC1A.....	85
TABELA 12 - RESULTADOS DO ÍNDICE DE AVIDEZ, QUIMIOLUMINESCÊNCIA E ÍNDICE DE AMBIGUIDADE NAS QUATRO DIFERENTES DEFINIÇÕES PARA CLASSIFICAÇÃO COMO CASO RECENTE OU CRÔNICO.....	86
TABELA 13 - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE PARA INFECÇÃO RECENTE COM 4 PONTOS NO ESCORE NAS QUATRO CLASSIFICAÇÕES DE INFECÇÃO RECENTE POR DIFERENTES ASSOCIAÇÕES DE PARÂMETROS (CURVA ROC).....	87
TABELA 14 - PACIENTES RECÉM DIAGNOSTICADOS E ADMITIDOS PARA INÍCIO DE SEGUIMENTO. INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS, LABORATORIAIS E TEMPOS NA ADMISSÃO.....	88

Lista de Anexos

Anexo 1: Linha de cuidado HIV, 2017: identificação da infecção pelo HIV-1 - cartilha para a Rede de Saúde de Santo André/Prefeitura de Santo André, Secretaria da Saúde, Departamento de Atenção à Saúde, Coordenadoria de Especialidades, Programa DST AIDS; Santo André, 2017.

Anexo 2: Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Anexo 3: Tabela de orientação no acolhimento de recém diagnosticados.

Anexo 4: Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Santo André, sob número CAAE: 39967314.5.0000.5484.

Anexo 5: Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz/Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, sob número CAAE: 39967314.5.3001.0059.

Índice

1.	Introdução.....	24
1.1.	Histórico	24
1.2.	Agente etiológico	25
1.3.	Fases da infecção pelo HIV-1	26
1.4.	Diagnóstico da infecção pelo HIV-1	28
1.5.	Dados epidemiológicos	30
1.6.	Implicações do tratamento antirretroviral	32
2.	Objetivos.....	36
2.1.	Geral	36
2.2.	Objetivos específicos	36
3.	Metodologia	37
3.1.	Casuística	37
3.2.	Metodologia laboratorial.....	39
3.2.1.	Coleta de Material Biológico	39
3.2.2.	Viremia total (Carga Viral)	39
3.2.3.	Quantificação de linfócitos CD4 por citometria.....	39
3.2.4.	Teste de Avidez.....	40
3.2.5.	Quimioluminescência de 4 ^a geração (CMIA)	40
3.2.6.	Isolamento do RNA e sequenciamento viral.....	41
3.2.7.	Subtipo viral.....	42
3.2.8.	Índice de ambiguidade	43
3.2.9.	Avaliação de resistência antirretroviral	43
3.3.	Definição das variáveis utilizadas na população estudada	43
3.3.1.	<i>Carga viral em log₁₀.....</i>	43

3.3.2.	<i>Classificação CDC1993</i>	44
3.3.3.	<i>Classificação CDC 2014</i>	44
3.3.4.	<i>Infecção aguda</i>	44
3.3.5.	<i>Infecção primária</i>	45
3.3.6.	<i>Infecção recente</i>	45
3.3.7.	<i>Critérios para identificação pela equipe multidisciplinar na admissão de casos suspeitos de infecção aguda, primária ou recente.</i> ...	45
3.3.8.	<i>Classificação tempo de infecção: recente e crônico</i>	46
3.3.8.1.	<i>Classificação como infecção recente/incidente versus crônica definida pelo índice de avidez menor que 80% (Def_av80)</i>	46
3.3.8.2.	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela soroconversão referida ou bem documentada, acrescido de casos com índice de avidez menor que 40% (Def_sc1a_av40).</i>	
	46	
3.3.8.3.	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela soroconversão com data de certeza do negativo anterior (Def_sc1aC_av40)</i>	47
3.3.8.4.	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela associação de três testes laboratoriais para estimativa de tempo de infecção (avidez, CMIA e ambiguidade) e CD4 ≥ 200 células/mm³ e soroconversão de 3 meses (Def_aaa_cd_sc3m)</i>	47
3.3.8.5.	<i>Classificação sugestiva de Infecção recente/crônica definida primeiro pela associação de três testes laboratoriais para estimativa de tempo de infecção, CD4 e soroconversão de 1 ano (Def_aaa_cd_sc1a)</i> . 48	
3.4.	Avaliação dos casos do serviço para contextualização da coorte ..	48
3.5.	<i>Pontuação (escore) proposta para identificação de casos incidentes (infecção recente) com ferramentas da rotina admissional do SUS.</i>	49
3.5.1.	<i>Critério Major para infecção recente</i>	49
3.5.2.	<i>Critérios minor para infecção recente</i>	49

(Pontuação)	49
3.5.2.1. <i>Critério segundo a carga viral na admissão</i>	49
3.5.2.2. <i>Critério segundo o CD4 na admissão</i>	49
3.5.2.3. <i>Referir sinais e sintomas compatíveis com síndrome retroviral aguda (SRA) nos 365 dias anteriores ao diagnóstico da infecção pelo HIV</i>	
50	
3.6. Análise estatística	51
3.7. Comitê de ética em pesquisa.....	51
3.8. Financiamento	51
4. Resultados.....	52
4.1. Coleta de biologia molecular (carga viral) por suspeita de infecção aguda pelo HIV em pacientes com sorologia anti-HIV não reagente.....	53
4.2. Diagnóstico de infecção aguda pelo HIV entre amostras suspeitas de dengue e não confirmadas	54
4.3. Quimioluminescência de quarta geração (<i>architect</i>) nos casos agudos com TR negativo.....	55
4.4. Diagnóstico diferencial da infecção aguda pelo HIV	55
4.5. Coorte de 204 casos recém diagnosticados com infecção pelo HIV	
56	
4.5.1. Características da coorte DR204 segundo a classificação CDC2014.	
56	
4.5.2. Avaliação dos testes de estimativa de tempo de infecção entre os 204 pacientes recém diagnosticados (coorte DR204)	58
4.5.3. Avaliação da coorte DR204 segundo o índice de avidez de recente em duas métricas (40 e 80%) e correlação com os resultados de CMIA e índice de ambiguidade:.....	59
4.5.4. Avaliação do índice de avidez entre os casos com conhecida soroconversão de 3 meses e de 1 ano	61

4.5.5. Avaliação da coorte DR204 classificados como casos de infecção recente ou crônica, definidos pelo índice de avidez de 80% e soroconversão de um ano (<i>Def_av80</i>)	63
4.5.6. Correlação entre suspeita na admissão de infecção aguda/primária ou recente com a definição de recente pela <i>Def_av80</i>	66
4.5.7. Resistência transmitida	67
4.5.8. Supressão viral e ganho de CD4 nos pacientes em TARV há mais de 180 dias (avaliação em 15/07/2018) e com última retirada há menos de 100 dias	69
4.5.9. Avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral	70
4.6. Proposta de uma pontuação (escore) para identificar casos incidentes pelas características clínico-epidemiológica e laboratoriais (CD4 e carga viral) da rotina admissional do SUS	71
4.6.1. Classificação sugestiva de Infecção recente definida prioritariamente pela soroconversão de 1 ano, com data do negativo anterior de certeza (<i>Def_sc1aC_av40</i>)	71
4.6.2. Classificação sugestiva de Infecção recente definida prioritariamente pela soroconversão de 1 ano com data do negativo anterior de certeza ou referida (<i>Def_sc1a_av40</i>)	75
4.6.3. Classificação sugestiva de Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais, acrescido de soroconversão de 3 meses (<i>Def_aaa_cd_sc3m</i>).....	78
4.6.4. Classificação sugestiva de Infecção recente definidos prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais, acrescido de soroconversão de 1 ano (<i>Def_aaa_cd_sc1a</i>)	82
4.6.5. Avaliação dos resultados do índice de avidez, quimioluminescência e índice de ambiguidade nas quatro diferentes definições para classificação como caso recente ou crônico	86
4.6.6. Avaliação da pontuação “quatro” quanto a sensibilidade e especificidade (curva ROC) nas quatro definições propostas	87

4.7. Contextualização da coorte entre outros pacientes em seguimento no ARMI 87

5. Discussão	89
6. Conclusão.....	101
7. Referências Bibliográficas	102

1. Introdução

1.1. Histórico

O Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR, *Morbidity and Mortality Weekly Report*) do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) em junho de 1981 publicou uma nota epidemiológica sobre a ocorrência de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis* em Los Angeles, em homens jovens previamente saudáveis, que por serem todos homossexuais sugeria uma associação entre algum aspecto do estilo de vida homossexual e doença adquirida por contato sexual nessa população. Todos os cinco pacientes descritos neste relatório tinham doença por citomegalovírus confirmada por laboratório ou disseminação deste vírus dentro de cinco meses após o diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis*. Este foi o primeiro relato oficial do que seria posteriormente conhecida como aids, do inglês *acquired immune deficiency syndrome* (síndrome da imunodeficiência adquirida) (CDC, 1981a). No mês seguinte, outra nota epidemiológica foi publicada e descrevia 26 casos de Sarcoma de Kaposi, dos quais sete estavam associados a pneumonia por *Pneumocystis* entre homens homossexuais de Nova York e Califórnia (CDC, 1981b).

No Brasil o primeiro caso de aids ocorreu em 1980 em São Paulo, porém foi definido somente em 1982 (Ministério da Saúde, 2015).

Luc Montagnier e sua colega Françoise Barré-Sinoussi em 1983 foram os primeiros a relatar o isolamento de um novo retrovírus, em material de biópsia de linfonodo de um homem homossexual, posteriormente denominado Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês *human immunodeficiency virus* (HIV). Por esta importante descoberta, estes pesquisadores do Instituto Pasteur de Paris, foram reconhecidos com o Prêmio Nobel de Medicina em 2008 (Gallo e Montagnier, 2011). Em 1984, um ano depois dos pesquisadores franceses, Robert Gallo do *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos, baseado em evidências epidemiológicas

em associação com perda de linfócitos CD4 e imunossupressão, também relatou o isolamento de um novo retrovírus, o denominou de vírus linfotrópico T humano, do inglês *human T-cell lymphotropic virus type III* (HTLV) tipo III (Gallo et al., 1983). O crescimento deste vírus em linhagem de células T foi um passo enorme, que permitiu o desenvolvimento de um teste para o diagnóstico da infecção pelo HIV, disponível em bancos de sangue em 1985 e produziu provas convincentes da associação entre a infecção pelo HIV e a aids. A caracterização molecular do vírus no final de 1984, provou claramente que o novo vírus pertencia à subfamília dos lentirretrovírus. Esta descoberta, por sua vez, abriu o caminho para a concepção de medicamentos específicos e vacinas (Gallo e Montagnier, 2003).

A primeira descrição de doença aguda associada com soroconversão foi publicada em 1985 (Farthing, 1985), outras publicações se seguiram, e permitiram o entendimento da história natural da infecção pelo HIV. Apresentados clinicamente como síndrome da mononucleose e diagnosticados como agudos, através da verificação da soroconversão entre 14 e 20 dias da manifestação aguda (Buchanan et al., 1986; De Caluwé et al., 1987; Piette et al., 1987).

1.2. Agente etiológico

A similaridade genética entre os retrovírus de símios e de seres humanos sugerem que mais de uma transmissão ocorreu entre os primatas do velho mundo de florestas equatoriais africanas e o homem, traçando a origem do HIV-1 a chimpanzés e datou o seu ancestral comum de 1908 (Tebit et al., 2011).

Relacionado ao SIV, do inglês *simiam immunodeficiency virus* (Vírus da Imunodeficiência Símia) que infecta primatas não humanos, o HIV, agente etiológico da aids, tem quatro grupos identificados (M, N, O e P). O grupo M é o responsável pela pandemia, apresenta nove diferentes subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K), além de várias formas recombinantes circulantes (CRFs) (Diaz e Vázquez, 2013).

Os retrovírus possuem um diâmetro de aproximadamente 100 nm e contém duas fitas simples de RNA, o que permite a recombinação entre elas (Mandell et al., 2010). O envelope viral é formado a partir da membrana citoplasmática da célula hospedeira, onde as glicoproteínas (gp) gp41 e gp120 estão inseridas. A partícula viral, *virion*, contém estas duas cópias de RNA viral, estabilizadas por um complexo de ribonucleoproteínas (p7 proteína gag ou proteína do núcleo capsídeo), e três enzimas virais essenciais: a protease (PR), a transcriptase reversa, do inglês *reverse transcriptase* (RT) e a integrase (Mandell et al., 2010; Diaz e Vázquez, 2013).

O genoma tem aproximadamente 10 kilobases (kb) e contém três genes estruturais principais denominados *gag*, *pol*, e *env*, sintetizados como poli proteínas precursoras que são posteriormente clivadas em suas proteínas ativas. São observados outros genes não estruturais denominados *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu* (Mandell et al., 2010; Diaz e Vázquez, 2013).

A figura 1 delineia a estrutura do genoma do HIV-1 (Mandell et al., 2010).

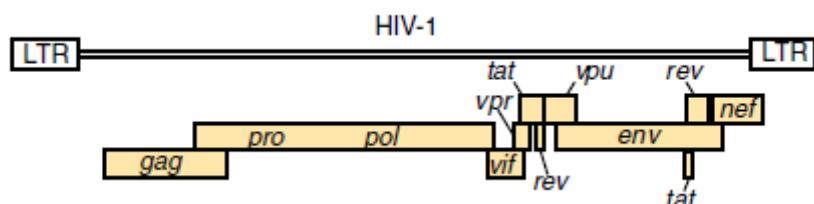


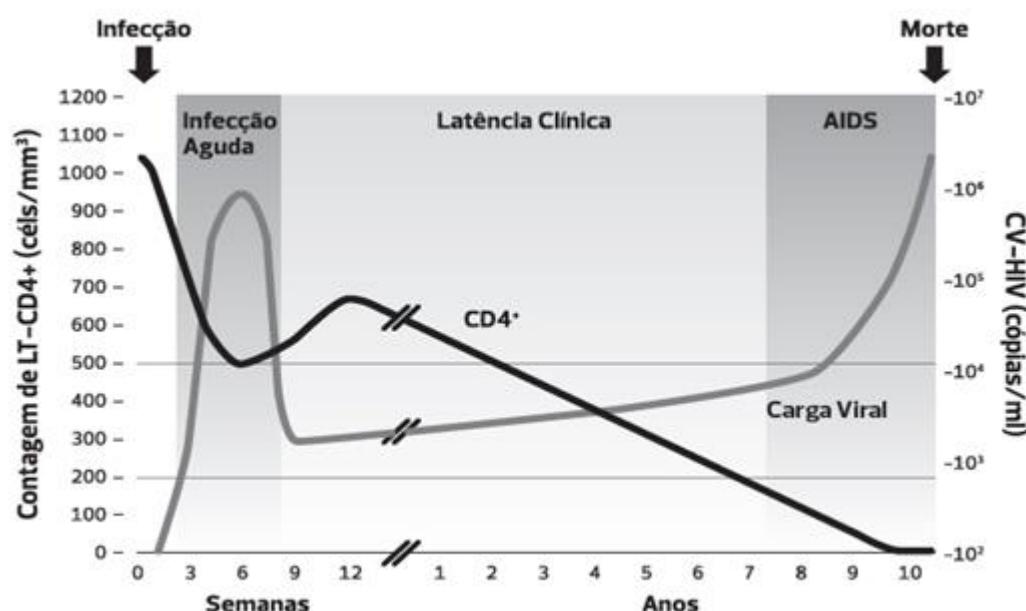
Figura 1 - Esquema representativo do genoma do HIV-1.

1.3. Fases da infecção pelo HIV-1

A história natural da infecção pelo HIV-1 está demonstrada na figura 2, pode ser dividida em uma fase aguda, seguida de uma fase crônica geralmente assintomática (latência clínica) e por fim, a fase de aids propriamente dita, na qual há sintomas decorrentes da imunodepressão. A infecção aguda pode ser definida como o período imediatamente após a infecção e, na maioria dos casos, anterior à detecção de anticorpos (Fiebig,

2003). A infecção recente compreende a infecção aguda e os seis primeiros meses após a aquisição da infecção (DHHS, 2018). Outros autores consideram a infecção como recente quando a soroconversão ocorreu em até 12 meses (Sierra-Enguita et al., 2014; Grebe et al., 2017). Temos ainda a nomenclatura de infecção primária, referindo-se aos estágios desde a detecção do vírus e a positividade da banda p31 no teste sorológico confirmatório de western blot (Fiebig I-VI), com cerca de 100 dias (Fiebig et al, 2003). Esta fase inicial da infecção pode ser definida como incidente, relacionada as novas infecções, em contraste com a prevalente, a longa fase crônica da doença.

A síndrome retroviral aguda (SRA) está presente em 40 a 90% dos pacientes, é transitória e frequentemente inespecífica, ocorre aproximadamente de 1 a 6 semanas após a infecção, representa uma fase altamente infecciosa da doença devido à sua associação com cargas virais extremamente altas (Pilcher et al., 2001; Dijkstra et al., 2017) e variantes virais com maior capacidade infectante (Cohen et. al., 2011; Rodger et al., 2019).

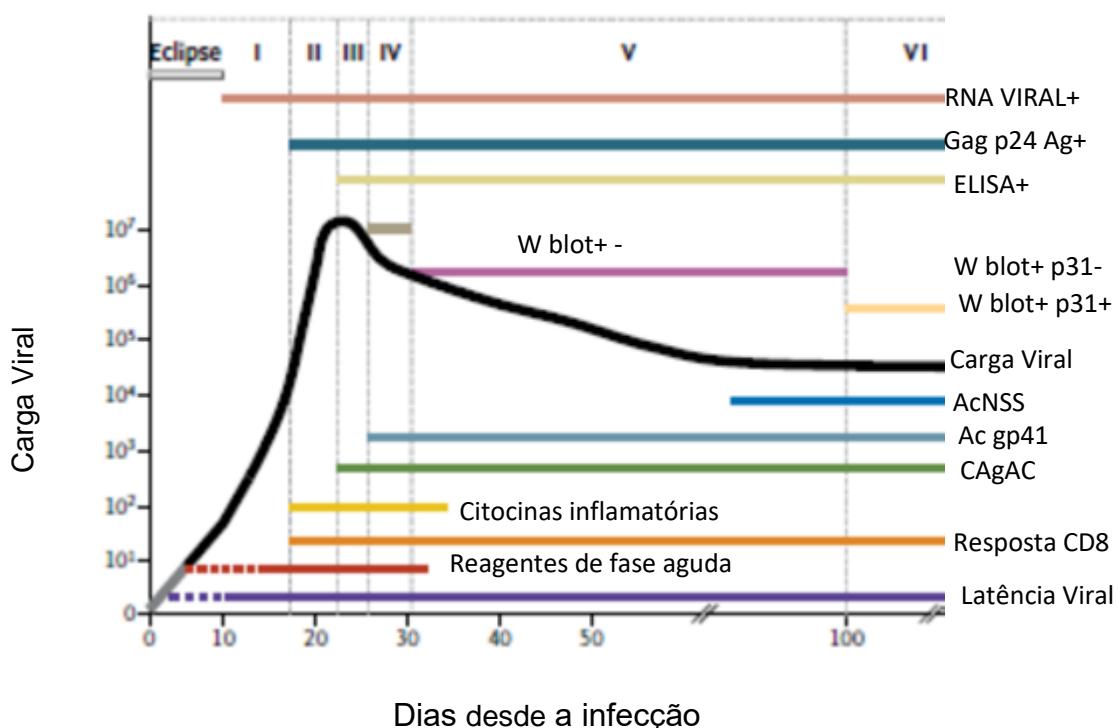


Fonte: Adaptado de HIV Book 2015/2016.

Figura 2 - História natural da infecção pelo HIV-1

1.4. Diagnóstico da infecção pelo HIV-1

O diagnóstico da infecção pelo HIV-1 depende do entendimento da história natural e em que fase da infecção o indivíduo se encontra. A figura 3 adaptada de Cohen e col., demonstra a história natural e a imunopatogênese do HIV-1. A temporalidade da progressão na fase inicial da infecção pelo HIV-1 pode ser descrita em seis fases, classificadas de I a VI. O HIV-1 pode não ser detectado nos primeiros dias após a infecção, numa fase chamada de *eclipse*, anterior a fase de Fiebig I, por um período estimado de 7 a 21 dias (Fiebig et al., 2003; Cohen et al., 2011).



Exames laboratoriais que podem ser realizados (descritos a direita), um sinal de mais (+) indica um resultado do teste positivo, um sinal de menos (-) um resultado negativo, e um mais-menos (+ -) um resultado limítrofe-positivo. O eixo inferior se inicia no dia zero da infecção. O segmento em cinza no início da linha preta de carga viral, indica a incapacidade de detectar cargas virais muito baixas (não detectada, fase de *eclipse*) (adaptado de Cohen, 2011a). W blot: Western blot; AcNSS: Anticorpos neutralizantes espécie específica; Ac: Anticorpo; CAgAC: Complexo Antígeno Anticorpo.

Figura 3 - História natural e imunopatogênese da infecção pelo HIV-1

O diagnóstico da infecção aguda, primária e recente baseia-se no aparecimento sequencial no plasma do RNA viral do HIV-1: 1) do *antígeno p24* (detectado em testes de quarta geração, que detectam o antígeno p24 e anticorpos específicos); de 2) *anticorpos específicos contra o HIV-1* (testes de terceira geração, ELISA); e 3) *anticorpos que se ligam a proteínas virais*, detectados por *Western blot* ou imunoblot rápido. O teste rápido de quarta geração apresenta reatividade individual com banda para visualização da detecção do antígeno p24 e ou dos anticorpos específicos contra o HIV (*Alere™ HIV Comb, Abbott*). No *western blot* e no imunoblot rápido com discriminação da banda p31, a ausência desta, permite estimar o tempo de infecção em menos de 100 dias e delimita a infecção primária (Fiebig et al., 2003; Cohen et al., 2011).

Testes imunoenzimáticos mais sensíveis, de quarta geração, que detectam抗ígenos e anticorpos, diminuem o tempo para soroconversão em cerca de 5 dias e se associados a pesquisa do RNA do HIV-1, mais 7 dias são ganhos entre a infecção e o diagnóstico. A adição de uma etapa de triagem com a pesquisa de RNA HIV-1 em amostras negativas para anticorpos anti-HIV, é uma abordagem precisa e viável na identificação dos casos de infecção aguda (Pilcher et al., 2005; Patel et al., 2006; Priddy et al., 2007; Hoenigl et al., 2016; Marson et. al., 2017). A ausência de algoritmos de diagnóstico de pacientes na fase aguda tem sido pautada como uma das possíveis causas do aumento do número de casos de infecção pelo HIV, a despeito da estratégia de tratamento imediato como prevenção (Rutstein et al., 2017). Deste modo, algoritmos têm sido propostos para selecionar indivíduos que requerem testes para diagnóstico de infecção aguda e potencialmente melhorar o diagnóstico precoce e na sequência a vinculação no tratamento (Powers et al., 2007; Sanders et al., 2015; Dijkstra et al., 2017). Em contraste, o aumento do uso de testes rápidos (TR) com características de “*point of care*”, podem diminuir o número de infecções recentes detectadas em comparação com a utilização de testes sorológicos convencionais, pois estudos tem demonstrado que alguns destes testes são menos sensíveis, porém, têm como vantagens o resultado imediato e a expansão do acesso a

testagem em cenários com recursos limitados (Cohen et al., 2010; Mayaphi et al., 2016).

O teste para o HIV é recomendado pelo menos uma vez na vida para todos os adultos e adolescentes, devendo ser repetido para os que estão em maior risco de contrair o HIV. Diante de um teste sorológico negativo, com possibilidade de janela imunológica, os serviços devem estar alertas para a possibilidade de infecção aguda pelo HIV e prontamente requisitar os testes de diagnóstico para esta fase (Marrazzo et al., 2014). Porém, se não houver metodologia disponível, repetir a testagem parece ser uma estratégia viável.

1.5. Dados epidemiológicos

A UNAIDS - Programa conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids, do inglês, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*, em 2014 propôs ao mundo uma nova meta definitiva e ambiciosa para o fim da epidemia de AIDS até 2030. Alcançável se até 2020, 90% das pessoas vivendo com HIV (PVH) conhecessem o seu diagnóstico, 90% destas recebessem terapia antirretroviral (TARV) ininterruptamente e 90% destas mantivessem supressão viral (viremia menor que 1000 cópias/mL). Deste modo, 73% de todas as PVH estariam suprimidas (UNAIDS, 2014). O Brasil foi um dos primeiros países da América Latina e Caribe a adotar formalmente as metas 90-90-90, incluindo este acompanhamento no sistema de monitoramento clínico do HIV já estabelecido no país (Brasil, 2019a).

No mundo em 2018, 79% das PVH conheceram o seu diagnóstico, 78% destas tiveram acesso a TARV e 86% destas tiveram sua carga viral suprimida. Estima-se que no final de 2018 37,9 milhões pessoas viviam com o HIV no mundo (32,1-44 milhões), com 1,7 milhões de pessoas recém infectadas, 16% menos em relação a 2010. O número de mortes relacionadas à aids é o menor deste século, com 770 mil mortes em 2018 [570.000-1.100.000] por doenças relacionadas à aids, 33% menos em relação a 2010 (UNAIDS, 2019).

Estima-se que, ao final de 2018, havia aproximadamente 900 mil PVHIV no país, das quais 766 mil (85%) estavam diagnosticadas; 81% destas (731 mil) haviam sido vinculadas a algum serviço de saúde; e 643 mil (71%) estavam retidas nos serviços. Observa-se cobertura antirretroviral de 66% (594 mil) e supressão viral (CV inferior a 1.000 copias/mL) de 62% (554 mil) entre todos os indivíduos infectados pelo HIV (Brasil, 2019b).

Segundo dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde Brasileiro de HIV/AIDS de 2019, até junho de 2019, 966.058 casos de aids foram detectados no país desde 1980, e desde 2007 foram notificados no SINAN 300.496 casos de infecção pelo HIV. Desde o ano de 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de aids no Brasil, que passou de 21,4/100.000 habitantes (2012) para 17,8/100.000 habitantes em 2018, configurando um decréscimo de 16,8%; essa redução na taxa de detecção tem sido mais acentuada desde a recomendação do “tratamento para todos”, implementada em dezembro de 2013 (Brasil, 2019b).

Na cascata do cuidado do Estado de São Paulo, estima-se 218.384 PVH, destas 80% vinculadas aos serviços, 69% retidas, 58% em uso de TARV e 53% com carga viral suprimida (SES, 2017). A população do Estado de São Paulo é de 43.993.159 em 2018, segundo o IBGE, este número de PVH representam 0,49% da população.

O Ministério da Saúde estima uma prevalência de infecção pelo HIV de 0,4% na população geral. Segundo dados do IBGE, o Município de Santo André tem uma população estimada em 2019 de 718.773 habitantes. Deste modo, deveríamos ter algo em torno de 2.875 pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVH) no município. Valendo-se da estimativa do estado de São Paulo de que 58% das PVH estariam em tratamento antirretroviral (TARV) regular, para uma prevalência de 0,4%, estima-se então, que cerca de 1668 (58%) destas 2875 estimadas PVH, deveriam estar em TARV regular no município de Santo André, com última retirada há menos de 100 dias, conforme critério do Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV/Ministério da Saúde (Brasil, 2017a). Porém, 2300 indivíduos estavam cadastrados no SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos, 15/01/2019). Entre

estes, 129 sem retirada nos últimos 100 dias, ou seja, 2171 pacientes retidos em TARV, o que corresponde a 23% a mais do que os estimados 1668 pela SES, o qual pode refletir uma prevalência maior de infecção pelo HIV em nossa população ou uma maior capacidade do serviço em vincular e reter pacientes no tratamento.

1.6. Implicações do tratamento antirretroviral

A partir de 2015, foi demonstrado por alguns estudos clínicos que tratar ainda com CD4 elevado reduziu o risco de eventos aids e sérios eventos não relacionados à aids: i) doença cardiovascular (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização ou morte de causa cardiovascular), ii) doença renal terminal (início de diálise, transplante renal ou morte por doença renal), iii) doença hepática (doença hepática descompensada ou morte por doença hepática), iv) câncer não definidores de AIDS (exceto células basais ou células escamosas) ou morte por câncer, e qualquer morte não atribuível à aids (INSIGHT START Study Group, 2015; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, 2015).

Nos últimos anos estudos tem demonstrado o benefício do tratamento na prevenção de transmissão (*TasP*), como importante estratégia no controle da epidemia (Cohen et al., 2016; Kroon, 2017; Rutstein, 2017; Rodger, 2019). O estudo PARTNER2 reforçou esta premissa. Neste foram incluídos 782 casais, homossexuais masculinos sorodiferentes, no qual o soropositivo encontrava-se em TARV e viremia menor que 200 cópias/mL. Em cerca de 76 088 relações sexuais sem proteção houve zero casos de transmissão dentro do casal. Entre os 777 homens HIV negativos, 288 (37%) reportaram sexo sem preservativo com outros parceiros e 15 novas infecções por HIV ocorreram durante dois anos de acompanhamento, mas nenhuma foi ligada filogeneticamente dentro do casal, resultando em uma taxa de transmissão do HIV igual a zero (Rodger et al., 2019).

Um potencial obstáculo ao controle da epidemia pelo *TasP* é o fato que pacientes na fase aguda, estão virêmicos, são potencialmente mais

transmissores da infecção e não são facilmente identificados, pois a sorologia pode estar indeterminada ou negativa, sobretudo, nos testes rápidos de terceira geração disponíveis no SUS. Deste modo, possivelmente estes indivíduos na fase aguda da infecção contribuem de forma desproporcional para a transmissão do HIV (Wawer et al., 2005; Brenner et al., 2007; Kroon et al., 2017). Estudos demonstram que as exposições de risco não são constantes na vida de um indivíduo, e as pessoas se infectam com maior frequência durante uma fase de alta taxa de contato e permanecem com estas altas taxas de contato imediatamente após a infecção, na fase aguda de maior capacidade infectante (Zhang et al., 2012). Deve-se considerar ainda, que quanto maior o tempo em viremia, sobretudo na fase aguda/primária, maiores serão as chances de transmissão.

No estudo de Kroon e col. entre HSH em Bangkok, com infecção aguda pelo HIV, o número estimado de transmissões no primeiro ano de infecção foi de: i) 27,3 (IC95%: 21,7-35,3) sem intervenção, ii) 8,3 (IC95%: 6,4-11,2) com mudança de comportamento pós-diagnóstico, iii) 5,9 (IC95%: 4,4-7,9) apenas com redução da carga viral e iv) 3,1 (IC95%: 2,4-4,3) com mudança de comportamento e redução da viremia. Deste modo, estimasse que a detecção da infecção aguda pelo HIV entre HSH e imediato tratamento reduziu a transmissão em 89% (IC95%: 83,8-91,1%) (Kroon et al., 2017). Um outro estudo estimou que a infecção aguda tem um R_0 (parâmetro epidemiológico que representa o número de infecções secundárias geradas a partir de um indivíduo já infectado em uma população suscetível) de 8, com uma variação de interquartil 25%-75% (IQR) entre 5-11 (Ribeiro et al., 2010).

Do ponto de vista clínico, identificar e tratar esta fase, oferece importantes benefícios, e poderia mudar drasticamente o curso da infecção, por evitar danos ao sistema imunológico do hospedeiro e limitar os reservatórios virais que se estabelecem logo após a Infecção, os quais são reconhecidos como potencial barreira para a cura. Pacientes tratados nesta fase poderão ser no futuro candidatos a cura funcional, um possível controle virêmico pós tratamento, mesmo na ausência de TARV (Sáez-Cirión et al., 2013; Robb et al., 2016; Rutstein et al., 2017; Dijkstra et al., 2017).

O CDC em 2011 estimou que os esforços para prevenir 350.000 infecções pelo HIV no período de 1991 a 2006 nos Estados Unidos, resultaram numa economia em gastos com saúde de 125 bilhões de dólares (CDC, 2011).

O estudo de Sarti e col. estimou o custo anual para o sistema público de saúde, somente com tratamento ambulatorial em US\$ 1.726,19 para pacientes com CD4>500 células/mm³, e US\$ 3.693,28 para pacientes com CD4<200 células/mm³ (Sarti et al., 2012). Deste modo, está mais que justificado a busca por novos diagnósticos, sobretudo de casos recentes, visto que tratar precocemente, beneficia o paciente, o controle da epidemia e reduz custos.

A partir do diagnóstico em Santo André de um caso de infecção aguda pelo HIV em outubro de 2011, que suscitou a importância de pacientes nesta fase como importante fonte de transmissão, foi proposto a rede de saúde do município, um algoritmo para fomentar o diagnóstico da infecção pelo HIV, com ênfase em casos agudos. Teve início uma parceria com o Instituto Adolfo Lutz (IAL) Central, que já desenvolvia uma iniciativa de monitorar as novas infecções no Estado de São Paulo. Diante do custo do acréscimo da tecnologia de biologia molecular neste diagnóstico, um algoritmo procurou selecionar casos de maior probabilidade de infecção aguda pelo HIV, em possível janela imunológica, sobretudo nos testes rápidos (TR) que são disponibilizados pelo SUS, entre aqueles com exposição de risco entre 2 a 6 semanas, seguido de sintomas compatíveis com SRA (Matsuda, 2015). Entre os casos agudos identificados, ressaltamos a prevenção da transmissão vertical pelo aleitamento materno a partir da suspeita de infecção aguda pelo HIV em uma mãe, com um quadro viral inespecífico, amamentando um lactente de cinco meses. Tinha antecedente de exame de HIV negativo anterior, por ocasião do parto, e TR negativo neste quadro suspeito de SRA. Na suspeita o aleitamento foi suspenso, e o exame de carga viral foi colhido, com resultado acima do limite de detecção de 750.000 cópias/mL, disponível em dois dias. Os ARVs foram instituídos em três dias, como tratamento para a mãe e profilaxia para o lactente. No desfecho a criança não foi contaminada

e a mãe encontra-se em tratamento regular, suprimida há 6 anos (Matsuda, 2013).

2. Objetivos

2.1. Geral

Promover a identificação de pessoas vivendo com HIV na região de Santo André, em especial na fase aguda da doença, melhorando o entendimento da infecção incidente.

2.2. Objetivos específicos

- Fomentar o diagnóstico e a incorporação ao serviço de referência de pessoas vivendo com HIV, em especial nas fases iniciais da infecção.
- Capacitar a equipe multidisciplinar no acolhimento de indivíduos recém diagnosticados com infecção pelo HIV e no reconhecimento de casos suspeitos de fase aguda ou primária da infecção (infecção recente) para que sejam prioritariamente vinculados.
- Avaliar a correlação entre a suspeita na admissão de infecção primária/recente e: i) ter marcadores de infecção primária/recente ou crônica e ii) tempo para vinculação e supressão viral.
- Avaliar o diagnóstico diferencial de casos suspeitos de infecção pelo HIV na fase aguda e não confirmados.
- Organizar uma coorte de pessoas recém diagnosticadas com infecção pelo HIV.
- Propor um escore que permita identificar casos incidentes a partir de características clínicas e laboratoriais que são parte da rotina e disponíveis atualmente na admissão ao SUS, sem custo adicional.

3. Metodologia

3.1. Casuística

Estudo observacional de indivíduos maiores de 18 anos, que procuraram a rede de saúde do município de Santo André, i) recém diagnosticados com infecção pelo HIV ou ii) com teste sorológico de rotina do SUS negativo/inconclusivo de infecção pelo HIV, suspeitos de infecção aguda (janela imunológica) ou iii) identificados por análise retrospectiva de banco de dados de pacientes do serviço.

Os pacientes foram recrutados por estas vias principais:

1. *Voluntários identificados sem diagnóstico sorológico de infecção pelo HIV,* suspeitos de infecção aguda (janela imunológica), foram convidados para participar do estudo por profissionais da rede de saúde do município de Santo André (n=47). Aos profissionais dessas unidades foram apresentados os objetivos e métodos do estudo, e estimulados a recrutar potenciais voluntários durante o adequado aconselhamento de indivíduos com exposição de risco ao HIV. Mediante capacitações, material impresso e eletrônico, os colaboradores da rede foram informados quanto as principais características da história clínica e epidemiológica relacionadas a fase aguda da infecção pelo HIV. Uma cartilha foi produzida e catalogada na Biblioteca Municipal de Santo André (*Linha de cuidado HIV, 2017: Identificação da infecção pelo HIV-1 - cartilha para a Rede de Saúde de Santo André/Prefeitura de Santo André, Secretaria da Saúde, Departamento de Atenção à Saúde, Coordenadoria de Especialidades, Programa DST/AIDS; Santo André, 2017*). (www.santoandre.sp.gov.br/biblioteca/pesquisa/arquivo.asp?file=386335.PDF) (anexo 01). O exame de carga viral do HIV-I (biologia molecular) e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, anexo 02) foram oferecidos aos voluntários, com notificação e seguimento realizados se necessário, no serviço de escolha do paciente, SUS ou rede privada.

2. *Voluntários com diagnóstico recente de infecção pelo HIV admitidos no Ambulatório de Referência em Moléstias Infecciosas (ARMI) e acolhidos pela equipe multidisciplinar (n=204). A cartilha citada acima (anexo 1) foi usada como ferramenta para orientação deste acolhimento. Aos voluntários foi oferecido o TCLE e amostra de sangue foi colhida para testes de genotipagem, sorológicos de estimativa de tempo de infecção, além da rotina admissional prevista no protocolo de admissão do serviço.*
3. *Casos da rotina de segmento clínico para contextualizar a coorte identificados a partir do banco de dados de pacientes do serviço (n=739).*

Critérios de inclusão

- Ter 18 anos ou mais;
- Ser suspeito de infecção aguda pelo HIV: sorologia/TR negativa/ indeterminada/discordante ou desconhecida para o HIV, exposição de risco entre 2 e 4 semanas e sintomas compatíveis com síndrome retroviral aguda;
- Ser recém diagnosticado com infecção pelo HIV, sem uso prévio de antirretrovirais como tratamento;
- Aceite dos termos do TCLE.

Critérios de exclusão

- Recusa do estudo ao ser oferecido o TCLE.

3.2. Metodologia laboratorial

3.2.1. Coleta de Material Biológico

O sangue periférico foi coletado em tubo contendo anticoagulante (EDTA), no ARMI e enviado ao Laboratório de Retrovírus do Instituto Adolfo Lutz Central ou Regional para processamento imediato (menos de 6 horas) de carga viral. O material foi fracionado por centrifugação 2.000 rpm por 20 minutos, o plasma e o anel leucocitário (*buffy coat*) foram divididos em alíquotas e armazenados a -70 °C até o uso para biologia molecular ou testes sorológicos. Quando não foi possível o envio imediato, as amostras de sangue total ficaram armazenadas em geladeira (2 a 8 °C) no máximo por 24 horas ou foram congeladas a -20°C após centrifugação 2.000 rpm por 20 minutos e o plasma e o anel leucocitário (*buffy coat*) foram divididos em alíquotas e armazenados por no máximo 72 horas, para então serem encaminhadas para armazenamento a -70°C.

3.2.2. Viremia total (Carga Viral)

O número de cópias de RNA viral no plasma foi quantificado pela metodologia *branched DNA* (*Siemens, EUA*) até junho 2014 e utilizando o rtPCR (*Abbott, EUA*) após junho 2014, com resultado expresso em número de cópias e Log₁₀ partículas por mL. A quantificação da carga viral do HIV-1 foi realizada por um dos laboratórios da Rede Pública de Laboratórios Especializados na Quantificação do RNA plasmático do HIV-1, com equipamentos e reagentes padronizados, disponibilizados pelas respectivas empresas; esses laboratórios fazem parte da rede nacional e são avaliados e aprovados periodicamente por programas de controle de qualidade externo, gerido pelo Ministério da Saúde.

3.2.3. Quantificação de linfócitos CD4 por citometria

A quantificação de marcadores de subpopulações celulares T CD4+, CD8+ e CD45 foi realizada por citometria de fluxo seguindo as instruções do fabricante (Facscalibur, Biosciences, BD, EUA). No estado de São Paulo, a contagem de células T CD4/CD8 é realizada pela Rede Pública de

Laboratórios Especializados na Contagem de Linfócitos T CD4/CD8, com anticorpos monoclonais fluorescentes específicos para os receptores CD3, CD4, CD8 e CD45 (Biosciences, BD, EUA).

3.2.4. Teste de Avidez

Detecção sorológica de infecção recente pelo HIV-1.

O teste de índice de avidez utilizou como base o *kit* de reagentes de ELISA, comercialmente disponível, denominado *Genetic Systems HIV-1/HIV-2 Plus O EIA* (produzido pelo Laboratório Bio-Rad, EUA) tendo sido realizado as seguintes modificações: o volume de 100 µL da amostra de plasma foi diluído em tampão de incubação na proporção de 1:10; a temperatura da primeira incubação foi de 4º C e a segunda incubação foi feita na presença ou ausência (paralelamente) de dietilamina (DEA) 0,1M. Os pares de valores de densidade óptica (DO 450nm) das amostras (com e sem DEA) foram utilizados no cálculo do índice de avidez de acordo com a seguinte equação: Índice de avidez (%) = [DO 450nm (DEA) / DO 450nm (sem DEA)] X 100 (Hofmann et al., 2014). Seguindo a recomendação da literatura, utilizamos as métricas de 40% e 80% de índice de avidez como ponto de corte para estimar a fase da infecção pelo HIV como recente (incidente) ou crônica (prevalente) (Moyo et al., 2015; Orchi et al., 2013; Masciotra et al., 2010).

Casos no qual não houve alteração na densidade óptica (DO) após a modificação, e com um valor do teste não modificado próximo a zero (sem reatividade sorológica), foram considerados como avidez de 0%.

3.2.5. Quimioluminescência de 4ª geração (CMIA)

Detecção sorológica de infecção recente pelo HIV-1.

O ensaio *architect* é um imunoensaio baseado em micropartículas quimioluminescentes (CMIA), empregadas na detecção qualitativa de抗ígenos e anticorpos do HIV. As partículas são recobertas por anticorpos monoclonais de camundongos e micropartículas revestidas de peptídeos sintéticos e proteínas recombinantes do HIV. O teste permite a detecção qualitativa simultânea do antígeno p24 e anticorpos para a gp41 do HIV-1

(incluindo HIV-1 grupos M e O) e/ou antígenos da gp36 do HIV-2. Foram utilizados 600 µL de plasma. Com a adição da amostra, quaisquer complexos antígeno-anticorpo presentes são ligados a conjugados marcados com ésteres de acridônio; uma solução desencadeadora inicia uma reação quimioluminiscente que gera um sinal luminoso, o qual é capturado/medido pelo sistema *architect*. O resultado é expresso como RLU, do inglês *relative light units* (unidades relativas de luz), e com um dado valor de S/CO, do inglês *signal to cut-off* (valor de corte para reagente) (FDA, 2018).

3.2.6. Isolamento do RNA e sequenciamento viral

RNA viral presente em plasma crio preservado foi extraído (*QIAamp viral RNA minikit, Qiagen, Hilden, Germany ou Abbott M200 Extractor*) e amplificado por uma metodologia adaptada (“*in house*”). A amplificação parcial da polimerase (códons 1-235 relacionados ao HXB2, acesso número K03455) foi obtida usando iniciadores (“*primers*”) previamente descritos (Guimarães et al., 2015) em uma reação de *Nested PCR*.

A reação de RT-PCR (retrotranscrição e a primeira amplificação de DNA em uma única reação) foi realizada utilizando 10 µL de RNA viral em uma mistura de reagentes com volume de 50 µL contendo tampão *High Fidelity*, 50 mM MgSO₄, 10 mM deoxynucleoside trifosfatos (*Life Technologies, EUA*), 0,1 mM DTT, 10 U Inibidor de RNase (*New England Biolabs, UK*), 50 U de *RT SuperScript III* (*Life Technologies, EUA*), 1.25 U Platinum Taq DNA polimerase High Fidelity (*Life Technologies, EUA*), e 10 µM de cada um dos iniciadores (GAG2:-GAGGAAGCTGCAGAATGGG) e (RT137: TTCTGTATGTCATTGACAGTCCAGC). A mistura de RT-PCR foi mantida a 50° C durante 30 minutos e 94°C durante 5 minutos, seguido de ciclos de amplificação: 18 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 50°C durante 30 segundos, 68°C durante 2 minutos e 30 segundos; 17 ciclos a 94°C durante 30 segundos, 53°C durante 30 segundos, 68°C durante 2 minutos e 30 segundos, e uma etapa final a 68°C durante 10 minutos. Um volume de 2,5 µL do produto de RT-PCR foi utilizado numa *nested PCR* realizada com *Go Taq*

Verde Master Mix 2X (*Promega Biosciences, EUA*) e 10 µM de iniciadores (PR3:AGAGCCAACAGCCCCACCA) e (RT12:ATCAGGATGGAGTTCATAACCCATCCA). O nested PCR foi realizado a 94°C por 3 minutos seguido de 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 55°C por 30 segundos, 72°C durante 1 minuto e 30 segundos, e uma etapa final a 72°C durante 10 minutos. Um fragmento único de aproximadamente 1112 pares de bases foi sequenciado com *Big Dye* utilizando oito *primers* para cobrir parte da região *pol* (códons 1-235). As sequências foram editadas manualmente utilizando o software *Sequencher 4.7* (Gene Codes, EUA). Bases ambíguas de DNA (misturas) foram consideradas em edição de sequências, e foram contadas como um códon associada à resistência quando um ou mais aminoácidos foram associados a mutações de resistência (Guimarães et al., 2015).

3.2.7. Subtipo viral

Análise do subtipo do HIV-1 foi realizada por diferentes metodologias, utilizando a ferramenta do *NCBI Genotipagem* (do Inglês *National Center for Biotechnology Information*), disponível no endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genotyping/formpage.cgi> e a ferramenta REGA HIV (*REGA Institute at the Katholieke Universiteit Leuven, Belgium*), disponível no endereço eletrônico: <http://www.bioafrica.net/rega-genotype/html/>. A subtipagem foi confirmada por análise filogenética usando o programa *BEAST v1.7.4*, aplicando o modelo de substituição nucleotídica *GTR + I + G*.

Para fins de avaliação da proporção de subtipo na população estudada, a presença de subtipos foi comparada com banco de dados de sequências de pacientes atendidos no mesmo serviço, e que realizaram genotipagem no Laboratório de Retrovírus do Instituto Adolfo Lutz (IAL) de 2001 a 2014 por falha virológica, permitindo a comparação da prevalência dos diferentes subtipos e formas recombinantes entre os casos mais antigos no serviço, com os casos mais recentemente incorporados a atenção, que foram identificados nesse estudo.

3.2.8. Índice de ambiguidade

Detecção molecular de infecção recente pelo HIV-1.

O índice de ambiguidade na polimerase foi calculado pela soma do número de posições observadas na sequência com possível mistura de nucleotídeos (ACTG), dividido pelo número total de nucleotídeos, multiplicado por 100. O código de mistura N, que significa mistura não resolvida dos quatro nucleotídeos, não foi incluído nem no denominador, nem no numerador do cálculo. A porcentagem das bases ambíguas (R, Y, K, M, S, W, B, D, H, V) em cada sequência foi calculado usando os programas BioEdit (Hall, 1999) e Excel. Neste estudo adotamos o valor menor ou igual a 0,5% para definição de infecção recente (Kouyos et al., 2011).

3.2.9. Avaliação de resistência antirretroviral

Mutações de resistência (MR) foram consideradas como alterações nos aminoácidos presentes em posições, códons, associados a resistência a um ou mais medicamentos antirretrovirais, utilizadas no algoritmo de análise de resistência de Stanford (*Stanford HIVdb Program Genotypic Resistance Interpretation Algorithm – GRI, Version 8.7 last updated 20/10/18*). Destas, para fins de comparabilidade com outros estudos epidemiológicos de resistência, foram consideradas as mutações da lista de mutações padronizadas para estudos de epidemiologia molecular utilizadas para vigilância de resistência aos antirretrovirais pela WHO (Wensing et al., 2014), descritas e analisadas no CPR (*Stanford Calibrated Population Resistance Criteria, <http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>*) (Bennett et al., 2009).

3.3. Definição das variáveis utilizadas na população estudada

3.3.1. Carga viral em \log_{10}

Foi registrada como 1 se não detectada e 1,3 se abaixo do limite de detecção de 40 ou 50 cópias/mL. Nos casos com viremia acima do limite de

detecção, no início do estudo de 500.000 cópias/mL, e atualmente de 10.000.000 cópias/mL, foram todos registrados como 7. Estes valores usados nos cálculos de mediana.

3.3.2. *Classificação CDC1993*

Os pacientes do estudo foram classificados, segundo apresentação clínica na admissão, conforme a Classificação de Estágio de Infecção pelo HIV proposta em 1993 pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC1993) (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*). Essa classifica em estágios: A (infecção aguda ou assintomática), B (sintomática, mas não A ou C) e C (sintomática com doença definidora de aids), e subclassifica segundo o CD4 em: 1 (se maior ou igual a 500 células/mm³), em 2 (200 e 499 células/mm³) e 3 (menor ou igual a 200 células/mm³) (CDC, 1993).

3.3.3. *Classificação CDC 2014*

Os pacientes foram ainda classificados segundo a Classificação de Estágio de Infecção pelo HIV, revisão 2014 do Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC2014) (*Centers for Disease Control and Prevention-CDC*), similar à de 1993, porém introduz algumas mudanças, em especial um importante novo estágio, o *estágio 0*: infecção recente (soroconversão documentada dentro de 6 meses), e de acordo com o CD4 em: *estágio 1* (CD4 ≥ 500 células/mm³), *estágio 2* (CD4 200-499 células/mm³) e *estágio 3* (CD4 ≤ 200 células/mm³ ou doença indicativa de aids). Os estágios 1 a 3 só se aplicam para casos sem documentação de soroconversão dentro de um período de 6 meses, pois independente de clínica ou CD4, estes são classificados como estágio 0 (CDC, 2014).

3.3.4. *Infecção aguda*

Foram considerados casos de infecção aguda: i) se teste rápido ou sorologia convencional negativo ou indeterminado acompanhado de carga viral (biologia molecular) detectada, ou ii) se teste rápido ou sorologia

convencional reagente associada a teste sorológico confirmatório *western blot* ou imunoblot indeterminado ou negativo (Cohen et al., 2011).

3.3.5. Infecção primária

Foram considerados casos de infecção primária casos admitidos com sorologia reagente para o HIV e exame sorológico negativo anterior até 90 dias (soroconversão de até 90 dias) (Fiebig, 2003).

3.3.6. Infecção recente

Foram considerados casos de infecção recente casos admitidos com sorologia reagente para o HIV e exame sorológico negativo anterior até 365 dias deste. Os casos de infecção aguda e primária estão aqui incluídos (Guy et al, 2005).

3.3.7. Critérios para identificação pela equipe multidisciplinar na admissão de casos suspeitos de infecção aguda, primária ou recente.

De acordo com a avaliação das informações disponíveis na admissão, como: i) soroconversão na admissão (infecção aguda), dentro de 100 dias (infecção primária) ou até 365 dias (infecção recente) e ii) sintomas suspeitos de SRA até 100 dias (infecção aguda/primária) ou 365 dias (infecção recente) do diagnóstico. Sendo que, raros casos foram admitidos no serviço munidos de exames laboratoriais como CD4 e carga viral, dentre os quais foram considerados como suspeitos de infecção primária se iii) ausência de banda p31 no diagnóstico e iv) carga viral acima de \log_{10} de 5 e contagem de células CD4 acima de 100 células/mm³, na ausência de doença definidora de aids ou tuberculose ativa.

As informações descritas acima, analisadas em prontuário, permitiram classificar os pacientes como *Admissão sugestiva de caso de infecção aguda, primária ou recente* em:

- SIM se dispunham de informações com forte evidências,
- TALVEZ se dispunham de alguma informação indicativa e

- NÃO se não dispunham de informação que pudessem sugerir que se tratava de um caso de infecção aguda, primária ou recente.

3.3.8. Classificação tempo de infecção: recente e crônico

Cinco diferentes definições foram avaliadas, considerando: Tempo de soroconversão, índice de avidez, quimioluminescência (CMIA), índice de ambiguidade, CD4, carga viral e classificação clínica CDC1993 C/Classificação CDC 2014 C ou tuberculose ativa

3.3.8.1. *Classificação como infecção recente/incidente versus crônica definida pelo índice de avidez menor que 80% (Def_av80)*

Os casos classificados por esta definição como *infecção recente/incidente*, foram dicotomizados em sim/não. Sim, se índice de avidez menor que 80% (Orchi et al, 2013). Nos casos no qual este teste não foi realizado, foram acrescidos casos com informação de soroconversão dentro de 365 dias. Foram excluídos como casos incidentes se CDC1993 C (aids), tuberculose ativa ou com CD4 menor que 100 células/mm³. Casos sem realização do exame de índice de avidez ou soroconversão de um ano não foram classificados (*missing*). Esta classificação foi utilizada nas análises da (DR204).

3.3.8.2. *Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela soroconversão referida ou bem documentada, acrescido de casos com índice de avidez menor que 40% (Def_sc1a_av40).*

Os casos foram classificados por esta definição como *infecção recente/incidente*, dicotomizados em sim/não (Def_sc1a_av40). Sim, prioritariamente pela soroconversão documentada ou referida dentro de 365 dias (*Critério Major*). Nos casos sem esta informação, foram incluídos casos com teste laboratorial de índice de avidez menor que 40% (Moyo et al.,2015). Nos casos no qual este teste de avidez não foi realizado e não havia informação quanto a soroconversão, não foram classificados (*missing*). Casos

com CD4 menor que 100 células/mm³ e ou classificados como CDC1993 C (aids) e ou com tuberculose ativa foram excluídos de recentes, mesmo se índice de avidez menor que 40% ou soroconversão informada de até 365 dias.

A conclusão sugestiva de infecção crônica foi definida nos casos classificados como CDC1993 C (aids), tuberculose ativa, acrescido de casos com índice de avidez maior ou igual a 80%.

3.3.8.3. *Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela soroconversão com data de certeza do negativo anterior (Def_sc1aC_av40)*

Os casos foram classificados por esta definição como *infecção recente/incidente*, dicotomizados em sim/não (Def_sc1aC_av40). Difere da definição anterior, apenas pela inclusão como sim, se soroconversão bem documentada, ou seja, com dia, mês e ano, em exame visto ou informada pelo paciente a partir de alguma anotação pessoal que permitiu precisar a data. A classificação como crônico, não diferiu da definição anterior (Def_sc1a_av40).

3.3.8.4. *Classificação sugestiva de Infecção recente versus crônica definida primeiro pela associação de três testes laboratoriais para estimativa de tempo de infecção (avidez, CMIA e ambiguidade) e CD4 ≥ 200 células/mm³ e soroconversão de 3 meses (Def_aaa_cd_sc3m)*

Os casos foram classificados por esta definição como *infecção recente/incidente*, dicotomizados em sim/não (Def_aaa_cd_sc3m). Selecionou os casos como sim, somente se: índice de avidez menor que 40% e CMIA (*architect*) menor que 500 e índice de ambiguidade menor que 0,5% e CD4 maior que 200 células/mm³. Nos casos sem associação destas quatro métricas laboratoriais, foram acrescidos os casos com soroconversão documentada ou referida em até 90 dias anteriores ao diagnóstico da infecção pelo HIV. Casos classificados como CDC1993 C (aids) ou tuberculose ativa foram excluídos de recente, independente dos valores dos testes laboratoriais e informação de soroconversão.

A conclusão sugestiva de infecção crônica foi definida nos casos classificados como CDC1993 C (aids), e ou tuberculose ativa, acrescido de casos com de índice de avidez maior ou igual a 80% e CMIA (*architect*) maior ou igual 500 e índice de ambiguidade maior ou igual 0,5% e CD4 menor que 500. Os casos que não puderam ser classificados foram considerados ausentes (*missing*).

3.3.8.5. Classificação sugestiva de Infecção recente/crônica definida primeiro pela associação de três testes laboratoriais para estimativa de tempo de infecção, CD4 e soroconversão de 1 ano (Def_aaa_cd_sc1a)

Os casos foram classificados por esta definição como *infecção recente/incidente*, dicotomizados em sim/não (Def_aaa_cd_sc1ano). Difere da classificação anterior como sim, apenas pelo tempo de soroconversão utilizado, 1 ano ao invés de 3 meses.

A conclusão sugestiva de infecção crônica não diferiu da anterior (Def_aaa_cd_sc3m) e os casos que não puderam ser classificados também foram considerados ausentes (*missing*).

3.4. Avaliação dos casos do serviço para contextualização da coorte

A construção de um banco de dados permitiu monitorar: 1) a linha de cuidado para os casos de infecção pelo HIV da rede de saúde de Santo André: quanto ao tempo entre o diagnóstico e acolhimento/admissão no ARMI; 2) os processos internos no ARMI, como: i) tempo para vinculação após a admissão no serviço, ii) tempo para início da TARV após a admissão no serviço, iii) resposta e adesão a TARV; 3) as características sociodemográficas, 4) as características laboratoriais na admissão, quanto a diagnóstico tardio (CD4<200 células/mm³) e viremia (carga viral); 5) tempo para supressão viral e consequente interrupção da cadeia de transmissão.

3.5. Pontuação (escore) proposta para identificação de casos incidentes (infecção recente) com ferramentas da rotina admissional do SUS.

Diante da subjetividade de se inferir que um caso seja suspeito de infecção recente (variável 3.3.7) entre os casos admitidos com teste sorológico reagente para infecção pelo HIV, sobretudo naqueles no qual não havia informação quanto a soroconversão dentro de um ano (*Critério Major*), propomos uma pontuação que permita identificar casos incidentes pelas história clínica e laboratorial da rotina admissional (CD4 e carga viral) do SUS, factível de serem incorporados a ficha de vigilância/investigação de infecção pelo HIV/AIDS, sem custo adicional. No qual quanto maior a pontuação, maior a chance de infecção recente, considerando: i) suspeita de síndrome retroviral aguda (SRA) nos 365 dias anteriores ao diagnóstico (febre acompanhado de pelo menos dois sintomas: cefaleia, mialgia, artralgia, exantema, úlcera oral ou genital, mal estar, diarreia, adenomegalia), ii) valor da carga viral na admissão e iii) valor do CD4 na admissão.

3.5.1. Critério Major para infecção recente

Soroconversão documentada ou referida dentro de um ano

3.5.2. Critérios minor para infecção recente (Pontuação)

3.5.2.1. Critério segundo a carga viral na admissão

- a) CV $\log_{10} \geq 5$ a <6: pontua +5
- b) CV $\log_{10} \geq 6$ a <7: pontua +6
- c) CV maior que $\log_{10} \geq 7$: pontua +7

3.5.2.2. Critério segundo o CD4 na admissão

- a) CD4 < 100 células/mm³: pontua -7
- b) CD4 100 a < 200 células/mm³: pontua -3
- c) CD4 200 a < 350 células/mm³: pontua -2
- d) CD4 ≥ 350 células/mm³: pontua 0

*3.5.2.3. Referir sinais e sintomas compatíveis com síndrome retroviral aguda (SRA) nos 365 dias anteriores ao diagnóstico da infecção pelo HIV:
pontua +7*

*3.5.2.4. Referir exposição de risco no último ano:
pontua +10*

Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados e foram usados os Programas de estatística IBM SPSS Statistics 22 e Stata versão 10. Empregou-se testes de normalidade (Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov), cálculos de Qui-quadrado, Fischer, testes T de comparação de mediana, correlação de Spearman, Yates, Mann Whitney, Kruskal-Wallis e Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) quando apropriado. Os resultados de variáveis contínuas foram expressos em medianas, sendo descritos os percentis 25th e 75th (IQR). Intervalo de confiança 95% (IC95%), sendo adotado um nível de significância de p<0.05, bicaudal, em todas as análises.

3.6. Comitê de ética em pesquisa

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Santo André, sob número CAAE: 39967314.5.0000.5484 (anexo 04) de 21 de junho de 2017 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz/SES de 14 de julho de 2017, sob número CAAE: 39967314.5.3001.0059 (anexo 05). Os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 02).

3.7. Financiamento

Este projeto foi parcialmente financiado pelos projetos FAPESP 2013/194417 e PPSUS2016/14813-1.

4. Resultados

Durante o período do estudo, 2011 a 2017, estima-se que 1337 indivíduos foram admitidos no Ambulatório de Referência em Moléstias Infecciosas (ARMI). A experiência adquirida resultou numa cartilha catalogada na Biblioteca Municipal de Santo André (Matsuda, 2017c) (anexo 01), que procurou fomentar o diagnóstico da infecção pelo HIV, inclusive na fase aguda, no município de Santo André/SP e capacitar a equipe multidisciplinar no acolhimento de indivíduos recém diagnosticados com infecção pelo HIV, de modo que casos suspeitos de fase aguda ou primária da infecção (infecção recente) fossem identificados e prioritariamente vinculados.

O diagnóstico diferencial de casos suspeitos de infecção pelo HIV na fase aguda e não confirmados foram avaliados em 47 amostras.

No mesmo período, uma coorte de 204 casos (DR204) foi criada com diagnóstico recente de infecção pelo HIV, estes não fizeram uso prévio de antirretroviral como tratamento e tiveram amostra de sangue colhida para testes sorológicos (índice de avidez e CMIA) e biologia molecular (índice de ambiguidade) de estimativa de tempo de infecção, assim como avaliados quanto a mutações de resistência transmitida, além da rotina admissional do SUS (Matsuda, 2018a). Deste modo, parâmetros clínicos e laboratoriais permitiram que a coorte DR204 fosse estudada em cinco diferentes definições de recente.

A concordância entre a suspeita de infecção aguda/primária ou recente foi verificada entre 109 casos classificados como recente por uma das definições, a *Def_av80* [índice de avidez menor que 80%, soroconversão dentro de 365 dias e sem evidências de infecção crônica (CDC93 C ou CD4<100 ou tuberculose ativa)]. Outras quatro definições permitiram propor um escore que para identificar casos incidentes a partir de características clínicas e laboratoriais que são parte da rotina admissional do SUS.

Uma coorte de 739 pacientes em seguimento no serviço permitiu contextualizar a coorte DR204.

Diagnóstico da infecção aguda pelo HIV

4.1. Coleta de biologia molecular (carga viral) por suspeita de infecção aguda pelo HIV em pacientes com sorologia anti-HIV não reagente

Na primeira fase do estudo, de 2011 a novembro de 2016, 13 amostras de carga viral (biologia molecular) foram colhidas em casos suspeitos de infecção aguda pelo HIV, com seis diagnósticos (6/13 46%). Esta experiência fez com que submetêssemos e fossemos selecionados no final do ano de 2016, ao edital de auxílio à Pesquisa. Linha de Fomento: Acordos de Cooperação/PPSUS 2015/PPSUS 2015 - Projeto de Pesquisa - Regular / Chamada de Propostas (2016). Eixo 3 – Tecnologia e inovação no SUS: Avaliação de efetividade e eficiência, projeto: “*Avaliação do uso de tecnologia de biologia molecular de detecção de viremia plasmática para identificação e incorporação de pacientes na fase aguda da infecção pelo HIV-1*”, e uma nova fase, melhor estruturada teve início.

Desde a implantação do projeto PPSUS, segunda fase do estudo, de dezembro de 2016 a maio de 2019, 66 amostras foram colhidas. Destas, 34 pacientes preenchiam critérios previstos no algoritmo para coleta de carga viral: exposição de risco entre 2 a 6 semanas, seguida de sintomas suspeitos de SRA, com um diagnóstico (1/34 3%). As 32 coletas restantes foram de casos com TR HIV negativo e alguma peculiaridade, que fizeram com que o profissional da equipe multidisciplinar indicasse a coleta de carga viral, entre as quais: resultado discordante no TR (n= 5), casal sorodiferentes (n=4) ou alguma queixa (n=6), mas sem que se preenchesse o critério de inclusão do algoritmo para coleta de amostra como suspeita de SRA (febre e no mínimo mais dois sintomas).

O exame de carga viral com finalidade diagnóstica foi disponibilizado a toda rede de saúde do município de Santo André, o algoritmo de seleção de casos foi amplamente divulgado em capacitações e reuniões com a rede, cerca de 150 exemplares da cartilha da Linha de Cuidado HIV - 2017 (anexo 01) e 120 da Linha de Cuidado da Atenção Básica 2016, que continha

também a linha de cuidado de HIV, ambas com ficha catalográfica na biblioteca municipal, foram distribuídas e também disponibilizadas por meio eletrônico (Matsuda, 2016c; Matsuda et al, 2017). Apesar de todos estes esforços, apenas três amostras de carga viral foram encaminhadas ao IAL regional por suspeita de infecção aguda pelo HIV por outro instrumento da saúde, que não o nosso próprio Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA).

Considerando as duas fases foram totalizadas 47 amostras soronegativas, colhidas com critérios do algoritmo de suspeita de infecção aguda pelo HIV (exposição de risco associada a SRA) de outubro de 2011 a maio de 2019. Entre estas 47 amostras foram diagnosticadas 7 (7/47 15%) casos de infecção aguda (inclusos na coorte DR204).

Numa terceira fase, mais recente, a partir de novembro de 2018 passamos a realizar o TR de quarta geração (*HIV combo Alere*) que discrimina em um teste positivo, a presença do antígeno p24 e ou de anticorpos. Este diagnosticou dois adicionais casos agudos (que não estão na coorte DR204), no qual o TR de quarta geração foi realizado em seguida ao TR de terceira geração não reagente. Estes diagnósticos foram confirmados por carga viral. A metodologia de quarta geração com características de “*point of care*” como TR, permitiu o início imediato da TARV. Ressaltamos que nestes dois casos, somente a banda de detecção de anticorpos estava positiva e o diagnóstico pelo TR de quarta não foi pela detecção do antígeno p24, e sim pela detecção de anticorpos contra o HIV, que não foram detectados no TR de terceira geração de rotina do SUS.

4.2. Diagnóstico de infecção aguda pelo HIV entre amostras suspeitas de dengue e não confirmadas

Em um estudo piloto, como prova de conceito de oportunidades perdidas de se diagnosticar a infecção aguda pelo HIV, demonstramos no mínimo 4 casos fortemente sugestivos entre 560 amostras de 546 pacientes com suspeita de dengue, durante o surto de 2015 no município de Santo André, encaminhadas

ao Instituto Adolfo Lutz Regional, as quais foram testadas em *pool* de 20 amostras para pesquisa do RNA viral (tecnologia de biologia molecular), com menor custo do que a testagem individual. Quatro *pools* foram positivos e as amostras foram então individualmente testadas, exceto em um dos *pools*, o qual 2/20 amostras não tinham material suficiente para análise individualizada, sendo que as outras 18 testadas foram negativas. Deste modo, assumimos que pelo menos uma, destas duas, foi um caso positivo, totalizando 4 casos. Nas três amostras disponíveis positivas na biologia molecular, duas foram não reagentes e uma indeterminada no teste de imunoblot rápido e completam os 10 casos agudos da coorte DR204 (Matsuda, 2016a; Matsuda, 2016b; Matsuda, 2017a).

4.3. Quimioluminescência de quarta geração (*architect*) nos casos agudos com TR negativo

Em quatro pacientes com sorologia indeterminada/negativa diagnosticados pela biologia molecular com infecção aguda pelo HIV, havia quantidade suficiente desta mesma amostra para testagem sorológica, retrospectiva, por quimioluminescência de quarta geração (CMIA, *architect*). Estas quatro amostras disponíveis foram consideradas reagentes (CMIA), com mediana de S/CO de 191 (IQR 21-314), todos com subtipo B na *pol*, e seguintes resultados: (28,8), (190,85), (233,58) e (394,54). Estes quatro casos demonstram perdas de oportunidade diagnóstica com o uso dos testes rápidos de terceira geração disponíveis no SUS.

4.4. Diagnóstico diferencial da infecção aguda pelo HIV

Em 40/47 amostras colhidas por suspeita, não confirmadas por biologia molecular como infecção aguda pelo HIV na segunda fase do estudo, foram submetidas retrospectivamente, a estudo de 11 vírus por RT-PCR:

Citomegalovírus, Epstein Barr vírus, Herpes vírus tipo I, tipo II e tipo 6, Parvovírus B19, Polioma vírus humano BK, Polioma vírus humano JC, Varicela Zoster, Sarampo e Rubéola. Duas amostras foram detectadas para *Epstein Barr* vírus e uma para Citomegalovírus.

Em um dos casos com sintomatologia viral inespecífica, suspeita de síndrome retroviral aguda (SRA), foi diagnosticado como Dengue por sorologia IgM reagente.

4.5. Coorte de 204 casos recém diagnosticados com infecção pelo HIV

4.5.1. Características da coorte DR204 segundo a classificação CDC2014.

A tabela 01 descreve os dados sociodemográficos e laboratoriais na admissão de 204 pacientes recém diagnosticados (DR204) avaliados segundo a classificação CDC2014. A maioria tinha antecedente de testagem negativa para o HIV anterior em 63% dos casos. Porém, homens heterossexuais tinham menor testagem anterior e foram diagnosticados com doença mais avançada (CDC2014 3) em comparação com homens que fazem sexo com homens ($p=0.07$) (Matsuda, 2018a).

Considerando 181/204 casos analisados quanto ao índice de avidez (teste laboratorial ELISA Bio-Rad modificado, protocolo CEPHIA), foram considerados recentes na métrica i) menor que 40% (Moyo et al., 2015): 68/181 38% dos casos e ii) menor que 80% (Orchi et al., 2013): 102/181 56% dos casos. Outros 181/204 analisados quanto ao índice de ambiguidade, foram considerados recentes na métrica menor que 0,5% em 124/181 68,5% dos casos.

Tabela 1 - Perfil dos pacientes quanto a características demográficas e laboratoriais de 204 pacientes recém diagnosticados de acordo com a classificação CDC 2014

	Todos	CDC_ZERO (n=50)	CDC1 (n=76)	CDC2 (n=55)	CDC3 (n=23)	CDC 1+2+3 (n=154)	ZERO VERSUS 1+2+3
Idade (anos) (n=204)	27 (23-34)	24 (21-29)	26 (22-32)	28 (23-36)	39 (28-47)	28 (23-36)	p=0.0061 ²
Masc/HSH (n=204) *	81% 145/178	89% 45 /40	88% 65 /57	80% 50 /40	44% 18/08	79% 133 /105	p=0.93 ¹
CD4cél/mm ³ (n=200)	530 (354-771)	570 (420-814)	768 (634-938)	372 (318-449)	64 (33-140)	498 (325-768)	p=0.07 ²
Índice de avidez em %	74% (24-100)	15% (8-32)	59% (19-100)	95% (67-100)	100% (85-100)	87% (35-100)	p<0.0000 ²
Avidez<40%** (n=181)	37% 67/181	79% 31/39	38% 26/68	15% 8/53	10% 2/21	25% 36/142	p<0.00005 ³
Carga viral (log ₁₀) (n=203)	4.67 (4.06-5.19)	5.11 (4.36-5.7)	4.25 (3.55-4.79)	4.6 (4.25-5.07)	5.25 (4.81-5.49)	4.60 (3.95-5.10)	p=0.13 ²
Índice de Ambiguidade em %	0.20% (0.00-0.59)	0.09% (0.00-0.28)	0.09% (0.00-0.45)	0.45% (0.15-0.73)	0.64% (0.54-1.14)	0.37% (0.00-0.64)	p=0.0007 ²
Ambiguidade <0.5 em % *** (n=181)	68% 124/181	87% 39/45	77% 51/66	61% 30/48	19% 4/21	63% 85/136	p<0.0005 ³
Subtipo pol/ B/C/F/ AG/BC/BF (REGA) % (n=181)	76/11/6/ 2/2/4	77/11/2/ 2/2/6	74/12/8/ 2/2/3	79/6/6/ 2/2/4	71/14/5/ 5/0/5	76/10/7/ 2/2/4	
TDRM CPR (n=181)	6% 11/181	7% 3/45	6% 4/67	4% 2/48	10% 2/21	6% 8/136	p=0.23 ³
GRIHIVdb**** (n=181)	15% 27/181	15% 6/45	10% 7/67	15% 8/48	29% 6/21	15% 21/136	p=0.86 ³

*HSH: homens que fazem sexo com homens; **Índice de Avidez Bio-Rad-Avidity assay serology test (protocolo CEPHIA) - % de casos com Índice de Avidez menor que 40% (marcador de infecção recente); ***Índice de Ambiguidade: número de posições com possível mistura de nucleotídeos (ACTG) observados na sequência, dividido pelo número total de nucleotídeos e multiplicado por 100. O código de mistura N, que significa mistura não resolvida dos quatro nucleotídeos, não foi incluído nem no denominador, nem no numerador do cálculo. A porcentagem das bases ambíguas (R, Y, K, M, S, W, B, D, H, V) em cada sequência foi calculado usando os programas BioEdit (Hall, 1999) e Excel. Índice menor que 0,5 (marcador de infecção recente); ****TDRM Mutação transmitida de resistência a drogas, % casos com mutação de acordo com CPR v.6.0 / % de casos com mutações de acordo com Stanford HIV Database Genotyping Resistance Interpretation (GRIHIVdb); variáveis contínuas estão descritas como mediana e os percentis 25th e 75th (IQR). ¹Yates-corrected; ²Mann-Whitney; ³ Qui-quadrado.

4.5.2. Avaliação dos testes de estimativa de tempo de infecção entre os 204 pacientes recém diagnosticados (coorte DR204)

Avaliamos os resultados dos testes de estimativa de tempo de infecção, somente entre os pacientes com conhecida soroconversão de um ano, assumindo que esta informação nos permite definir por um parâmetro não laboratorial, que todos estes são casos de infecção recente. Na tabela 2 comparamos a capacidade de diferentes métricas anteriormente descritas, em reconhecer casos recentes. A porcentagem de acerto em classificar como casos de infecção recente entre os casos da coorte DR204 com soroconversão há menos de 365 dias, foi avaliada nos testes: i) índice de avidez, nas métricas 40% (Moyo et al., 2015) e 80% (Orchi et. al., 2013), ii) na CMIA (S/CO), nas métricas 250 RLU (Grebe et al., 2017; Hassan et al., 2018) e 500 RLU (verificado neste estudo) e iii) no índice de ambiguidade menor ou igual a 0,5% (Kouyos et al., 2011).

Tabela 2 – Definição de recente contra crônico em diferentes métricas nos testes de estimativa de tempo de infecção em pacientes sabidamente com soroconversão de 365 dias

	Recente	Crônico
Índice de avidez<40% *	59% (n=38)	41% (n=26)
Índice de avidez <80%*	75% (n=48)	25% (n16)
CMIA<250 RLU**	48% (n=25)	52% (n=27)
CMIA<350 RLU**	58% (n=30)	42% (n=22)
CMIA<500 RLU**	73% (n=38)	27% (n=14)
Índice de ambiguidade <0,5%***	78% (n=54)	22% (n=15)

*Índice de Avidez Bio-Rad-Avidity assay serology test (protocolo CEPHIA); **Quimioluminescência de quarta geração, CMIA (architect, abbott): detecção qualitativa de抗ígenos e anticorpos do HIV, resultado expresso como RLU, do inglês relative light units (unidades relativas de luz), e com um dado valor de S/CO, do inglês signal to cut-off (valor de corte para reagente) (FDA, 2018).***Índice de Ambiguidade: número de posições com possível mistura de nucleotídeos (ACTG) observados na sequência, dividido pelo número total de nucleotídeos e multiplicado por 100.

4.5.3. Avaliação da coorte DR204 segundo o índice de avidez de recente em duas métricas (40 e 80%) e correlação com os resultados de CMIA e índice de ambiguidade:

- I. *índice de avidez menor que 40%:* encontrado em 38% 68/181 das amostras com mediana de 12,5% (IQR 7,55-23,88). Em 51 destas 68 amostras foi realizado a CMIA com mediana de S/CO de 208,29 (IQR 118-412) e em 66 com avaliação quanto a ambiguidade com mediana de 0,09% (IQR 0,00-0,32).
- II. *índice de avidez menor que 80%:* encontrado em 56% 102/181 das amostras com mediana de 23,75% (IQR 10,3-56,85). Em 80 destas 102 amostras foi realizado a CMIA com mediana de S/CO de 334,74 (IQR 155-591) e em 96 com avaliação quanto a ambiguidade com mediana de 0,09% (IQR 0,00-0,39).

A figura 04 demonstra em gráfico de dispersão os resultados do índice de avidez (%) e CMIA (S/CO) de cada amostra (n=137). O coeficiente de correlação de *Spearman* entre os valores do índice de avidez e a CMIA foi de 0.6542 ($p<0,005$). O tempo entre o diagnóstico e a coleta da amostra laboratorial para estudo teve mediana 20 dias (IQR 7-63).

Se considerarmos a métrica de 250 RLU na CMIA (S/CO) 26,3% das amostras seriam classificadas como infecção recente (Grebe et al., 2017; Hassan et al., 2018) e 43% para um valor de 500 RLU.

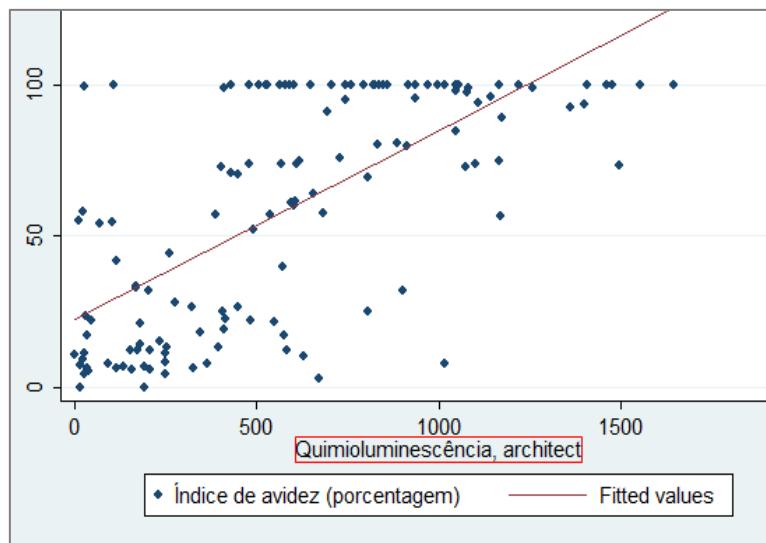


Figura 4 - Correlação entre os resultados do índice de avidez (%) e de CMIA (S/CO) em 137 pacientes recém diagnosticados com infecção pelo HIV

A figura 05 demonstra em gráfico de dispersão os resultados do índice de Ambiguidade (%) e CMIA (S/CO) de cada amostra ($n=120$). O coeficiente de correlação de *Spearman* entre os valores entre o índice de ambiguidade e a CMIA é de 0.579 ($p<0,005$).

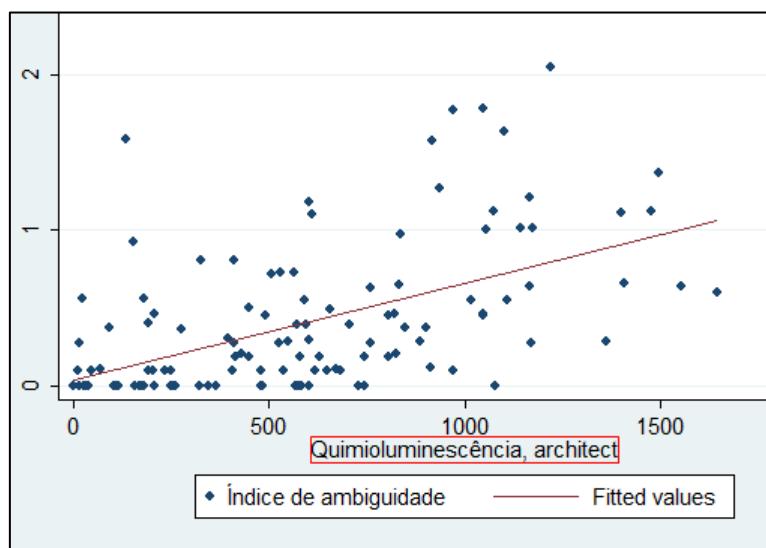


Figura 5 - Correlação entre os resultados do índice de ambiguidade (%) e de CMIA (S/CO) em 120 pacientes recém diagnosticados com infecção pelo HIV

A figura 06 demonstra em gráfico de dispersão o índice de Ambiguidade (%) e o índice de avidez (%) de cada amostra ($n=158$). O coeficiente de correlação de *Spearman* entre os valores do índice de ambiguidade e de avidez é de 0.4597 ($p<0,005$).

Na métrica de índice de ambiguidade menor que 0,5%, 68,5% das amostras são classificadas como infecção recente (Kouyos et al., 2011).

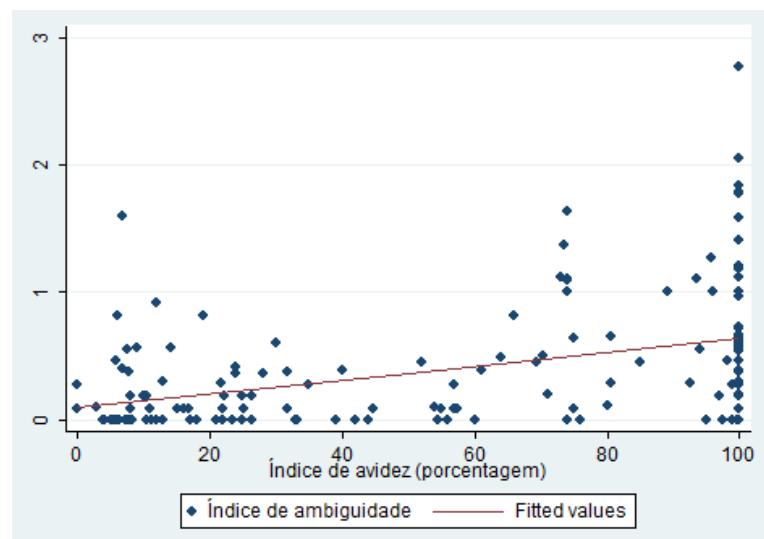


Figura 6 - Correlação entre os resultados de índice de ambiguidade (%) e o índice de avidez (%) em 158 pacientes recém diagnosticados com infecção pelo HIV

4.5.4. Avaliação do índice de avidez entre os casos com conhecida soroconversão de 3 meses e de 1 ano

Para avaliar se o índice de avidez é um bom preditor de caso de infecção primária/recente na nossa coorte, utilizamos um dos poucos critérios não experimentais, casos com datas de sorologia convencional anterior não reagente que permitem prever um tempo máximo de soroconversão. A figura 07 apresenta os resultados do índice de avidez apenas entre 36 casos com documentada soroconversão de 3 meses contra os outros casos sem esta informação, que podem, contudo, incluir casos de soroconversão recente,

mas que não tem esta documentação de exame anterior não reagente. O resultado do teste não paramétrico (*Mann-Whitney*) demonstra uma associação significativa ($p<0,0001$) entre a avidez baixa com esta soroconversão. Nestes casos com soroconversão conhecida de 3 meses, a mediana do índice de avidez foi de 14% (IQR 08-39) contra 76% (IQR 28-100) para os casos sem esta informação.

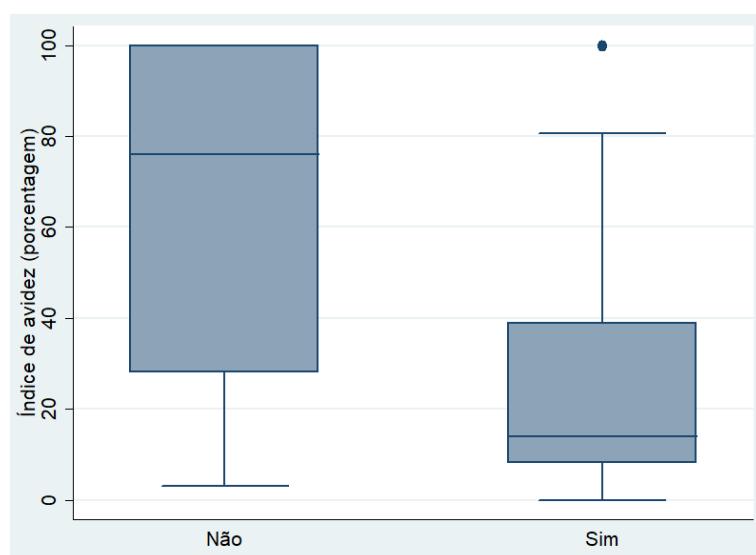


Figura 7 – Resultado do Índice de avidez (%) em amostras de 181 pacientes recém diagnosticados de acordo com conhecida soroconversão de três meses (n=36)

Esta associação foi também observada se usarmos um maior tempo de soroconversão de 1 ano (n=75), demonstrada na figura 08. O resultado do teste não paramétrico (*Mann-Whitney*) demonstra uma associação significativa ($p< 0,0001$). Nestes casos a mediana do índice de avidez foi de 24% (IQR 11-77) contra 91% (IQR 40-100) para os casos sem a soroconversão conhecida de 1 ano.

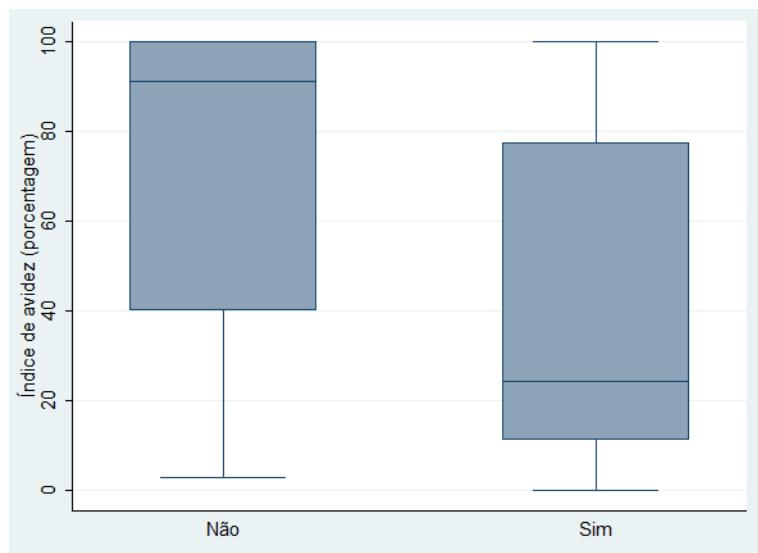


Figura 8 - Resultado do Índice de avidez (%) em amostras de 181 pacientes recém diagnosticados de acordo com conhecida soroconversão de um ano (n=75)

4.5.5. Avaliação da coorte DR204 classificados como casos de infecção recente ou crônica, definidos pelo índice de avidez de 80% e soroconversão de um ano (*Def_av80*)

A partir da verificação que casos com soroconversão conhecida de 1 ano, 75% tiveram índice de avidez menor que 77%, acreditamos ser coerente o uso do índice de avidez menor que 80% como um bom parâmetro para definição de casos como recentes entre todas as amostras submetidas ao teste de avidez, adicionando casos, no qual não foi possível se obter este teste, porém com informação de soroconversão de 1 ano (*Def_av80*).

Deste modo, a *Def_av80* selecionou 109 casos como infecção recente, 98 pelo índice de avidez menor que 80% e 11 casos adicionais pela soroconversão documentada dentro de 365 dias. Doze casos sem resultado de teste de avidez e sem informação de soroconversão foram considerados inconclusivos e não considerados nesta análise (*missing*). Quatro casos não foram computados como recente, pois apesar do índice de avidez menor que 80%, apresentavam características de infecção na fase crônica [CDC1993 C (aids) na admissão], dos quais todos foram subtipo B na *pol* (Tabela 03). O

outro critério pré-definido para exclusão “CD4 menor que 100 células/mm³” não excluiu nenhum caso adicional, pois todos os 13 pacientes com CD4 menor que 100 células, tinham sido classificados como prevalentes/crônicos por apresentarem índice de avidez acima de 80%. No total 83 casos foram classificados como crônicos. Entre todos os 181 casos avaliados quanto ao índice de avidez, a mediana encontrada foi de 73% (IQR 21,3-100) e entre os 109 selecionados como recentes (1 ano) foi de 23% (IQR 9,75-55,25).

Tabela 3 - Resultados de CMIA (S/CO) e índice de avidez (%) entre quatro casos com índice de avidez menor que 80%, e descartados como infecção recente pelo critério CDC1993 C.

	Índice de avidez (%)	CMIA*	Índice de ambiguidade (%)
caso 1	22,32	414,93	0,18
caso 2	73,6	1493,04	1,37
caso 3	66	-	0,32
caso 4	32	493	0,58

CMIA*: quimioluminescência de quarta geração (*architec*) (S/CO)

A figura 09 demonstra o teste não paramétrico de mediana para amostras independentes (SPSS) com os resultados de CMIA (S/CO) na definição *Def_av80*. A CMIA foi avaliada em 118 amostras dicotomizadas pela *Def_av80* como infecção recente ou crônica, com mediana de 252 (IQR 108-577) contra 935 (IQR 704-1106) ($p<0,005$, *Mann-Whitney*), respectivamente.

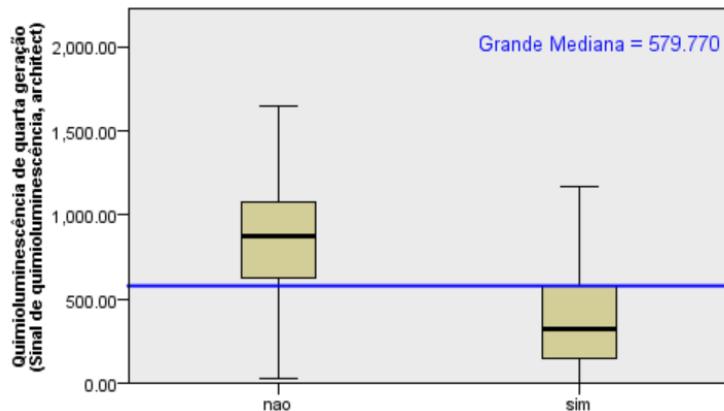


Figura 9 – Resultados de CMIA (S/CO) em 118 amostras de pacientes categorizados pelo índice de avidez <80% ou pela soroconversão <365dias (*Def_av80*) como infecção recente (Teste de *Mann-Whitney*)

A figura 10 demonstra os resultados do índice de ambiguidade (%) na definição *Def_av80*. Este índice foi avaliado em 149 amostras. Aplicando o teste não paramétrico de medianas para amostras independentes (SPSS), os casos recentes apresentam uma mediana de 0,09% (IQR 0,00-0,36) enquanto os não recentes de 0,58% (IQR 0,29-0,99) ($p<0,005$, *Mann-Whitney*).

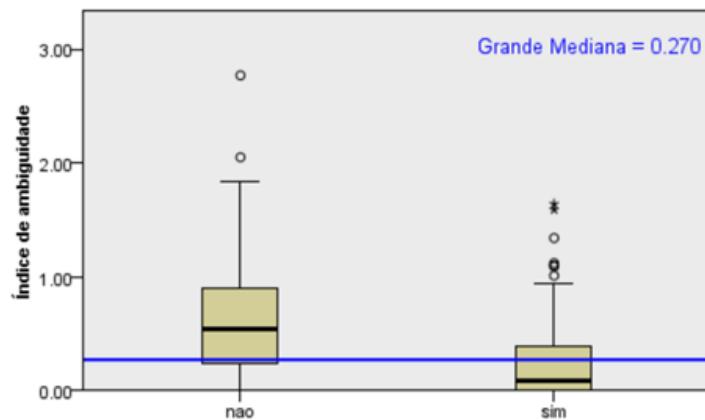


Figura 10 - Resultados de índice de ambiguidade (%) em 149 amostras de pacientes categorizados pelo índice de avidez <80% ou pela soroconversão <365dias (*Def_av80*) como infecção recente (Teste de *Mann-Whitney*)

4.5.6. Correlação entre suspeita na admissão de infecção aguda/primária ou recente com a definição de recente pela *Def_av80*

Entre os 204 admitidos, 78 tinham alguma informação que possibilitou a equipe multidisciplinar suspeitar de infecção há menos de 365 dias no acolhimento no serviço, ou na avaliação retrospectiva dos dados de admissão do prontuário. Outros 75 foram considerados não suspeitos e 51 inconclusivo/talvez, ou seja, havia algum indício fraco. Destes 78 suspeitos de infecção recente na admissão, 42 foram suspeitos de infecção primária (infecção há menos de 100 dias). A suspeita foi subjetiva, feita sem um rigor metodológico, sem conhecimento dos resultados dos testes de estimativa de tempo de infecção (índice de avidez e ambiguidade, e CMIA) e na quase totalidade, sem conhecer CD4 ou carga viral na admissão, mas sim na revisão do prontuário. Os casos no qual houve suspeita de infecção primária na admissão, havia orientação para a equipe multidisciplinar do acolhimento, que fizessem a vinculação com prioridade em relação a casos assintomáticos (CDC1993 A) ou sem esta suspeita.

A tabela 4 descreve a correlação entre os suspeitos de infecção primária em relação definidos como recente pela *Def_av80* (n=70). A suspeita de infecção primária concordou em 88% com os casos definidos como recente pela *Def_av80* (37/42), contra 36 % (33/91) dos não suspeitos ($p<0,005$), e resultou em priorização da vinculação, com menor tempo entre a admissão no serviço e início da TARV (mediana de 6 dias versus 71 dias, $p<0,005$), porém com tempo similar para a primeira viremia não detectada (mediana de 168 dias contra 167, $p=0,526$). Deve-se considerar que nos casos suspeitos de infecção aguda/primária a viremia no diagnóstico foi mais alta (5,17 contra 4,56 \log_{10} cópias/mL, $p<0,005$).

Tabela 4 - Concordância entre ser classificado como infecção recente pelo índice de avidez <80% ou pela soroconversão <365 dias e a suspeita de infecção aguda/primária (menos que 100 dias) na admissão

		Definição de recente (Def_av80)		p
		Sim	Não	
Suspeita de infecção aguda/primária na admissão	Sim	37	5	<0,005
	Não	33	58	

A tabela 05 correlaciona os suspeitos de Infecção recente na admissão com os definidos como recente pela *Def_av80* (n=78), concordando em 79% (62/78) contra 36% 27/75 não suspeitos ($p<0,005$). A suspeita de infecção primária na admissão também resultou em priorização da vinculação, com menor tempo entre a admissão no serviço e início da TARV (mediana de 28 dias versus 82 dias, $p<0,005$) e um tempo um pouco menor para a primeira viremia não detectada (mediana de 127 contra 167 dias, $p=0,105$). Foi verificado uma viremia maior na admissão nos casos suspeitos de infecção recente (4,8 contra 4,47 \log_{10} cópias/mL, $p=0,02$).

Tabela 5 - Concordância entre ser classificado como infecção recente pelo índice de avidez <80% ou pela soroconversão <365 dias e a suspeita de infecção recente (menos que 365 dias) na admissão

		Conclusão de recente (avidez menor que 80%)		p
		Sim	Não	
Suspeita de infecção recente na admissão	Sim	62	16	<0.005
	Não	27	48	

4.5.7. Resistência transmitida

Em 181/204 pacientes foi possível avaliar a presença de mutações de resistência transmitida aos antirretrovirais (TDRM) (ver Tabela 1). Alguma

mutação de potencial impacto clínico foi identificada em 15% dos casos, e em 6% quando utilizamos a lista de mutações CPR (*Stanford Calibrated Population Resistance Criteria*) (Bennett et al., 2009). Estas mutações da lista CPR estavam presentes em 11 pacientes, sendo que o número de mutações por pacientes variou de 1 a 7 (7 apresentavam uma mutação, dois pacientes com duas mutações, 1 com seis e 1 outro com sete). TDRM para as i) três classes: inibidor da transcriptase reversa análogos de núcleos(t)ídeo (ITRN), inibidor da transcriptase reversa não análogo de núcleos(t)ídeo (ITRNN) e inibidor de protease (IP) estavam presentes em 2 pacientes; ii) dois pacientes com mutações para ITRN e ITRNN, iii) 6 com mutações somente para ITRNN e iv) 1 com mutações para IP. A mutação mais frequente considerando todos os 11 pacientes foi a K103N, observada em 6. A tabela 06 descreve a presença de mutações da lista CPR e GRI (*Genotypic Resistance Interpretation Algorithm*) em relação a amostras caracterizadas como recente na métrica de índice de avidez menor que 80%. Estes dados são parte da casuística de Coelho col. (Coelho et al, 2018). Apesar da resistência transmitida (GRI e CPR) ter sido mais frequente entre os casos com doença mais avançada (classificados pela CDC2014), não houve significância estatística.

Na *Def_av80* a presença de mutações CPR e GRI ocorreram de modo semelhante se caso recente ou não (tabela 6). Pela lista CPR em 6,6% dos recentes (7/106) contra 5,88% dos crônicos (4/68) e mutações GRI em 14,7% (15/102) contra 17,6% (12/68) ($p=0,95$ e $p=0,76$, respectivamente).

Tabela 6 - Presença de mutação de resistência CPR (*Stanford Calibrated Population Resistance Criteria*) e GRI (*Genotypic Resistance Interpretation Algorithm*) de acordo com a definição *Def_av80*

		Recente critério avidez<80% Conclusão de recente		<i>p</i>
		Sim	Não	
Mutação de resistência CPR	Sim	7	4	0,95
	Não	95	64	
Mutação de resistência GRI	Sim	15	12	0,76
	Não	87	56	

Infecção recente*: índice de avidez menor que 80, acrescido de casos sem realização do índice de avidez, mas com informação de soroconversão dentro de um ano e excluídos casos CDC 1993: C (aids) ou com CD4 menor que 100 células/mm³.

A tabela 07 mostra a presença das mutações *CPR* e *GRI* avaliadas segundo o fator de risco sexual entre homens, se HSH contra heterossexuais, sem diferença com significância estatística ($p=0,81$ e $p=0,95$, respectivamente).

Tabela 7 - Presença de mutação de resistência *CPR* (*Stanford Calibrated Population Resistance Criteria*) e *GRI* (*Genotypic Resistance Interpretation Algorithm*) de acordo com o risco no sexo masculino

		HSH*	HSM**	P
Mutação CPR	Não	123	22	0,81
	Sim	6	2	
Mutação GRI	Não	109	21	0,95
	Sim	20	3	

HSH* homens que fazem sexo com homens; HSM** homens que fazem sexo com mulheres

4.5.8. Supressão viral e ganho de CD4 nos pacientes em TARV há mais de 180 dias (avaliação em 15/07/2018) e com última retirada há menos de 100 dias

A supressão viral foi avaliada conforme critérios do Manual técnico de elaboração da cascata de cuidado contínuo (Brasil, 2017), em 175/204 (86%) pacientes em TARV há mais de 180 dias (avaliação em 15/07/2018) e com última retirada há menos de 100 dias. Com mediana de 164 semanas (IQR 121-238) de seguimento de viremia. Os valores nas diferentes métricas foram: CV<1000 cópias/mL (OMS) em 95,5%, CV<200 cópias/mL 95,5%, CV<40 cópias/mL em 94,7% e CV não detectada em 78,4%. A primeira carga viral disponível com aviremia (abaixo do limite ou não detectada) foi verificada em 182/204 com mediana de 154,5 dias (IQR 91-223) após o início da TARV. A Figura 11 representa a curva de *Kaplan Meier* (sobrevida) com o tempo em dias para a primeira aviremia (abaixo do limite ou não detectada).

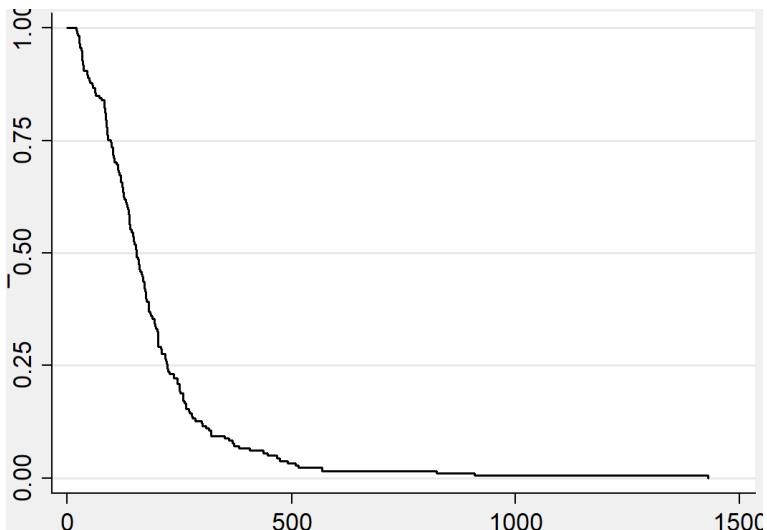


Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier da proporção da supressão viral no coorte DR204, demonstra o tempo em dias para a primeira carga viral abaixo de 40 cópias/mL entre todos que iniciaram TARV

Não houve diferença significativa na avaliação da supressão viral na última carga viral (teste qui-quadrado) ou com relação ao ganho de CD4 (teste t) se o paciente foi considerado recente ou não na admissão ($p=0,65$ e $p=0,295$, respectivamente).

O ganho de CD4 calculado entre o valor do último CD4 avaliado em TARV regular (última retirada há menos de 100 dias) e o mais próximo antes do início da TARV teve mediana de 345 células/mm³ (IQR 155-525), num tempo de seguimento após o início da TARV com mediana de 122 semanas (IQR 75-179). O CD4 pré-tratamento avaliado em 182/204 casos foi colhido numa mediana de 34 dias antes do início de TARV (IQR 9,75-51). Estes valores foram calculados após a exclusão de um caso com resultado inesperado, o qual apresentou CD4 na admissão de 3201 células/mm³ e após dois meses em TARV de 948 células/mm³, representando uma perda de 1679 células em relação ao primeiro exame.

4.5.9. Avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral

Entre todos 194/204 que iniciaram a TARV a mediana de dias entre a admissão no serviço e o início do tratamento foi de 49 dias (13,75-145,75) e

a mediana de dias em tratamento, na avaliação em 15/07/2018, foi de 158 semanas (IQR 94-216). Em 176/194 91% retiraram TARV nos últimos cem dias, 86,3% se consideramos todos os 204 pacientes. Em 15/195 8% não retiravam TARV há mais de um ano.

4.6. Proposta de uma pontuação (escore) para identificar casos incidentes pelas características clínico-epidemiológica e laboratoriais (CD4 e carga viral) da rotina admissional do SUS

Com base nos resultados do estudo, no qual houve uma coerência entre a suspeita de infecção recente na admissão e os testes de recência realizados, propomos uma pontuação (escore), com informações factíveis de ser obtida na rotina admissional do SUS, sem custo adicional, na qual testamos, quanto ao seu poder preditivo (curva ROC) de identificar infecção recente em quatro outras definições. Estas definições utilizaram métricas de maior especificidade, como o índice de avidez menor que 40% em vez de 80%, usado nas análises acima, assim como diferentes associações de parâmetros para definir casos como recentes ou crônicos. Cada definição contou com diferentes números de casos (n) devido a indisponibilidade de amostras para realizar todos os testes.

4.6.1. Classificação sugestiva de Infecção recente definida prioritariamente pela soroconversão de 1 ano, com data do negativo anterior de certeza (*Def_sc1aC_av40*)

Esta definição permitiu avaliar 164/204, classificando 84 casos como recentes e 80 como crônicos. Esta classificação tem como parâmetro prioritário de “recente” o *Critério Major* de soroconversão (SC) documentada dentro de 365 dias (56 casos), os quais foram adicionados 28 casos com teste laboratorial de índice de avidez menor que 40%. Nesta análise consideramos apenas aqueles pacientes no qual a data do negativo anterior tinha dia, mês

e ano, deste modo, casos o qual o exame foi visto ou o paciente tinha certeza desta data. Nenhum caso entre os selecionados pela soroconversão foi excluído pelos critérios de ser CDC1993 C ou CD4<100 células; mm^3 . Foi excluído um caso entre os 29 selecionados pelo teste de avidez menor que 40%, por apresentar CD4 menor que 100 células/ mm^3 . Este também seria excluído pelo CDC1993 C (aids). A tabela 12, resume as informações de índice de avidez, CMIA (*architect*) e índice de ambiguidade dos casos classificados por esta definição (*Def_sc1aC_av40*). A conclusão sugestiva de infecção crônica (n=80) foi definida nos casos com índice de avidez maior ou igual a 80% (76 casos) com adicionais 4 casos por serem CDC1993 C (de um total de 12 dos 204 casos CDC1993 C), dos quais 1/4 caso não tinha informação de avidez e 3/4 com informação de índice de avidez menor que 80 (resultados do índice de avidez nestes 3 casos CDC1993 C: 73,6 – 66,0 e 22,3).

A seguir a demonstração gráfica dos resultados teste de *Mann-Whitney* (SPSS) dos casos dicotomizados como recentes ou crônicos nesta definição, segundo os testes laboratoriais de estimativa de tempo de infecção: índice de avidez (Figura 12), CMIA (Figura 13) e índice de ambiguidade (Figura 14).

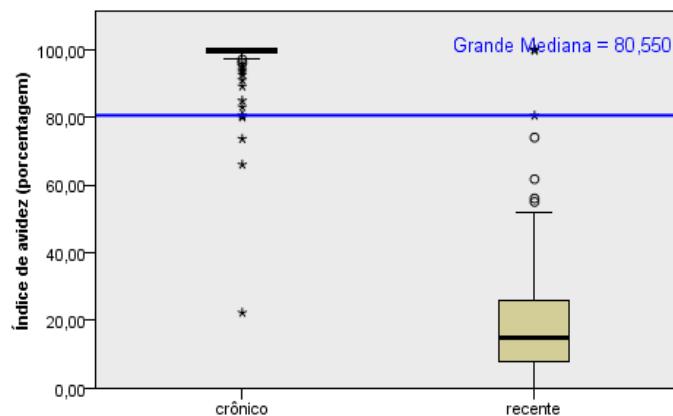


Figura 12 – Resultados do índice de avidez em amostras de casos classificados como Infecção recente definidos prioritariamente pela soroconversão de 1 ano, com data do negativo anterior bem definida (*Def_sc1aC_av40*) (Teste de *Mann-Whitney*)

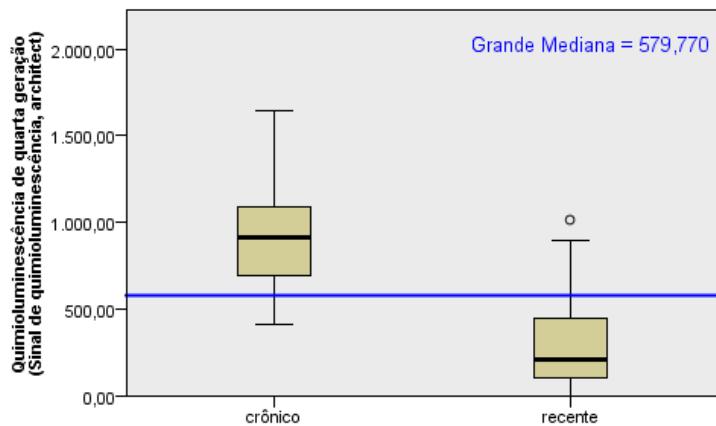


Figura 13 – Resultados de quimioluminescência em amostras de casos classificados como Infecção recente definidos prioritariamente pela soroconversão de 1 ano, com data do negativo anterior bem definida (*Def_sc1aC_av40*) (Teste de Mann-Whitney)

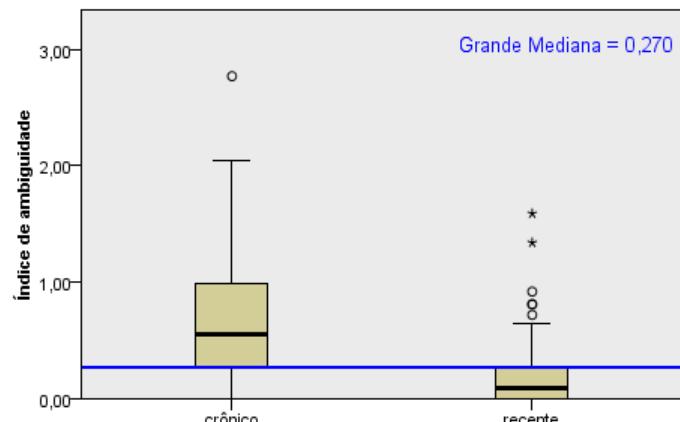


Figura 14 – Resultados do índice de ambiguidade em amostras de casos classificados como Infecção recente definidos prioritariamente pela soroconversão de 1 ano, com data do negativo anterior bem definida (*Def_sc1aC_av40*) (Teste de Mann-Whitney)

A tabela 08 mostra a sensibilidade e especificidade (curva ROC) da pontuação em relação aos casos definidos na *Def_sc1aC_av40*. A figura 15 apresenta o gráfico da curva ROC da tabela 8.

Tabela 8 - Sensibilidade e especificidade da pontuação na definição de recente ou crônico *Def_sc1aC_av40*

Cut point	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(≥ 3)	100.00%	0.00%	51.22%	1.0000	
(≥ 7)	100.00%	5.00%	53.66%	1.0526	0.0000
(≥ 8)	100.00%	8.75%	55.49%	1.0959	0.0000
(≥ 9)	97.62%	26.25%	62.80%	1.3236	0.0907
(≥ 10)	97.62%	30.00%	64.63%	1.3946	0.0794
(≥ 12)	70.24%	66.25%	68.29%	2.0811	0.4492
(≥ 13)	69.05%	71.25%	70.12%	2.4017	0.4344
(≥ 14)	69.05%	75.00%	71.95%	2.7619	0.4127
(≥ 15)	67.86%	75.00%	71.34%	2.7143	0.4286
(≥ 16)	54.76%	83.75%	68.90%	3.3700	0.5402
(≥ 17)	53.57%	83.75%	68.29%	3.2967	0.5544
(≥ 20)	33.33%	93.75%	62.80%	5.3333	0.7111
(≥ 21)	29.76%	95.00%	61.59%	5.9524	0.7393
(≥ 22)	27.38%	95.00%	60.37%	5.4762	0.7644
(≥ 23)	7.14%	100.00%	52.44%		0.9286
(≥ 24)	3.57%	100.00%	50.61%		0.9643
(> 24)	0.00%	100.00%	48.78%		1.0000

ROC		-Asymptotic Normal--		
Obs	Area	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
164	0.7717	0.0350	0.70308	0.84022

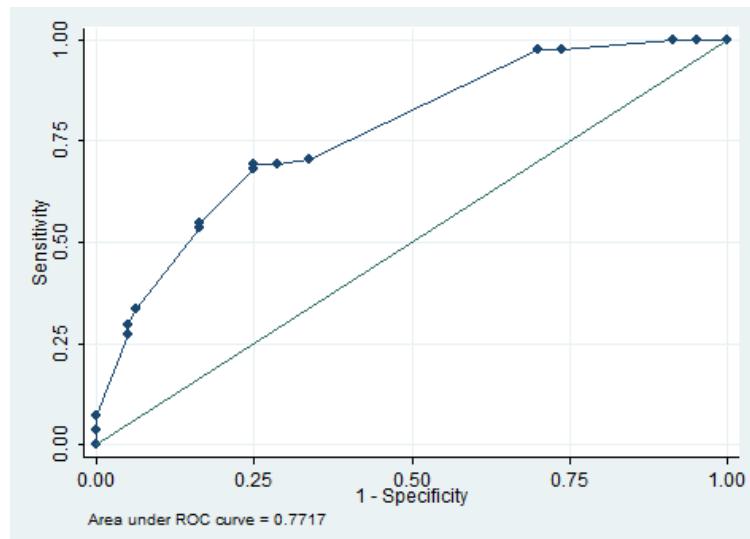


Figura 15 - Curva ROC relacionando pontuação e *Def_sc1aC_av40*

4.6.2. Classificação sugestiva de Infecção recente definida prioritariamente pela soroconversão de 1 ano com data do negativo anterior de certeza ou referida (*Def_sc1a_av40*)

A definição de recente ou crônico pela *Def_sc1a_av40* (recente casos de soroconversão referida ou de certeza em até 365 dias, e nos casos sem este dado, adicionados casos com realização do teste laboratorial de índice de avidez menor que 40%) foi a que mais selecionou casos como infecção recente (n=103) entre as quatro utilizadas.

Esta definição permitiu classificar 171 dos 204 casos, 103 como recentes e 68 como crônicos. Tem como parâmetro prioritário o *Critério Major* de soroconversão (SC) dentro de 365 dias, porém, difere da anterior, por aceitar para cálculo do tempo de soroconversão, data do exame negativo anterior referida. Usou o dia 15 nos casos em que apenas mês e ano foram referidos pelo paciente. Entre os 103 casos classificados como recentes, 75 foram casos com negativo anterior dentro de 365 dias, entre os quais estão incluídos os 56 com data bem documentada da classificação anterior. Vinte e oito casos com índice de avidez menor que 40% foram adicionados a estes 75. Um caso selecionado pela avidez menor que 40%, foi contabilizado como crônico por ser CDC1993 C (aids) e ter CD4 menor que 100.

A conclusão sugestiva de infecção crônica (n=68) foi definida em 64 casos pelo índice de avidez maior ou igual a 80%, e em adicionais 4 casos por serem CDC1993 C, dos quais em 1/4 caso não havia informação de avidez e 3/4 com índice de avidez menor que 80 (como na definição anterior *Def_sc1aC_av40*). Os dois critérios acima (avidez maior ou igual a 80% e CDC1993 3) para caso crônico estavam presentes em 8 casos.

A tabela 12 resume as informações de índice de avidez, CMIA (*architect*) e índice de ambiguidade dos casos classificados por esta definição *Def_sc1a_av40*.

A seguir a demonstração gráfica do teste não paramétrico de mediana para amostras independentes (*SPSS*) dos casos dicotomizados como

recentes ou crônicos nesta definição, segundo os testes laboratoriais de estimativa de tempo de infecção: índice de avidez (Figura 16), quimioluminescência (Figura 17) e índice de ambiguidade (Figura 18).

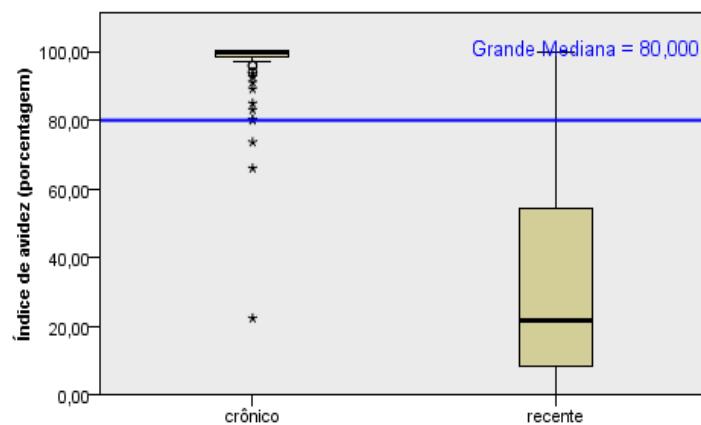


Figura 16 - - Resultados do índice de avidez em amostras de casos classificados como Infecção recente definidos prioritariamente pela soroconversão de 1 ano (*Def_sc1aC_av40*) (Teste de *Mann-Whitney*)

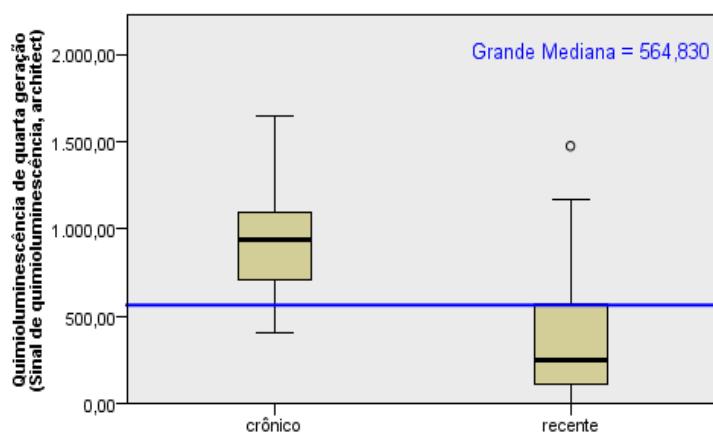


Figura 17 - Resultados de quimioluminescência em amostras de casos classificados como Infecção recente definidos prioritariamente pela soroconversão de 1 ano (*Def_sc1aC_av40*) (Teste de *Mann-Whitney*)

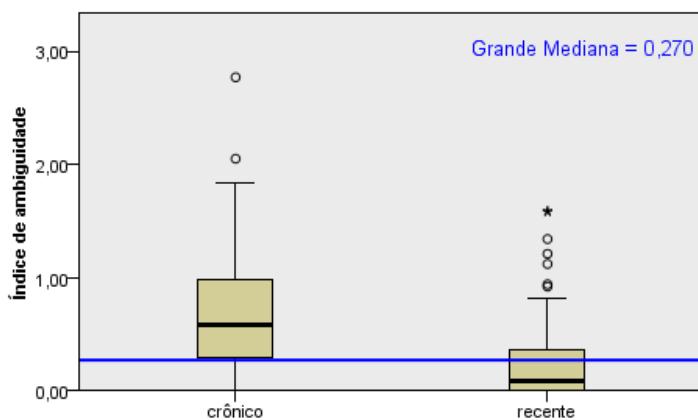


Figura 18 - – Resultados de índice de ambiguidade em amostras de casos classificados como Infecção recente definidos prioritariamente pela soroconversão (*Def_sc1aC_av40*) de 1 ano (Teste de *Mann-Whitney*)

A tabela 09 mostra a sensibilidade e especificidade (curva ROC) da pontuação em relação aos casos definidos na *Def_sc1a_av40*. A figura 19 apresenta o gráfico da curva ROC da tabela 09.

Tabela 9 - Sensibilidade e especificidade da pontuação na definição de recente ou crônico *Def_sc1a_av40*

Cut point	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 3)	100.00%	0.00%	60.23%	1.0000	
(>= 7)	100.00%	5.88%	62.57%	1.0625	0.0000
(>= 8)	100.00%	10.29%	64.33%	1.1148	0.0000
(>= 9)	96.12%	27.94%	69.01%	1.3339	0.1390
(>= 10)	96.12%	32.35%	70.76%	1.4209	0.1200
(>= 12)	64.08%	67.65%	65.50%	1.9806	0.5310
(>= 13)	63.11%	73.53%	67.25%	2.3840	0.5017
(>= 14)	62.14%	76.47%	67.84%	2.6408	0.4951
(>= 15)	61.17%	76.47%	67.25%	2.5995	0.5078
(>= 16)	49.51%	85.29%	63.74%	3.3670	0.5919
(>= 17)	48.54%	85.29%	63.16%	3.3010	0.6033
(>= 20)	28.16%	94.12%	54.39%	4.7864	0.7633
(>= 21)	25.24%	95.59%	53.22%	5.7217	0.7821
(>= 22)	23.30%	95.59%	52.05%	5.2816	0.8024
(>= 23)	5.83%	100.00%	43.27%		0.9417
(>= 24)	2.91%	100.00%	41.52%		0.9709
(> 24)	0.00%	100.00%	39.77%		1.0000

Obs	Area	ROC -Asymptotic Normal--		
		Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
171	0.7499	0.0364	0.67860	0.82126

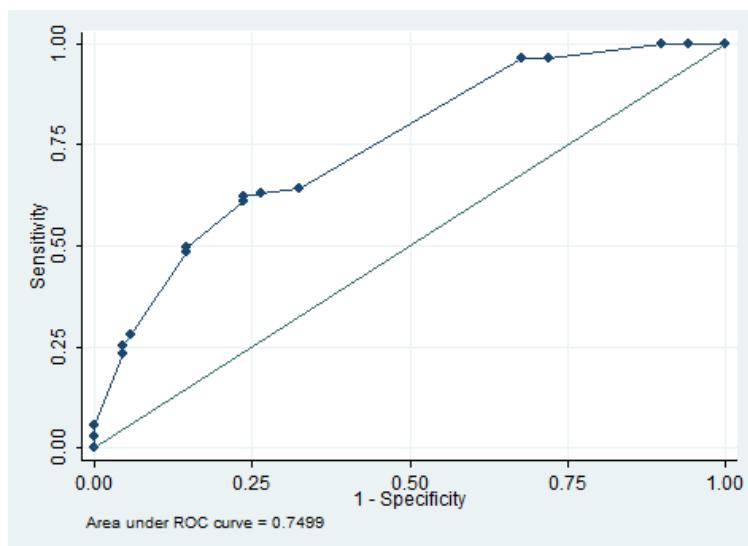


Figura 19– Curva ROC relacionando pontuação e *Def_sc1a_av40*

4.6.3. Classificação sugestiva de Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais, acrescido de soroconversão de 3 meses (*Def_aaa_cd_sc3m*)

Esta associação de quatro parâmetros laboratoriais acrescido de soroconversão de 3 meses (*Def_aaa_cd_sc3m*) permitiu classificar apenas 83 dos 204 casos, e definiu 55 como recentes. A classificação buscou maior especificidade e incluiu casos com índice de avidez menor que 40% que apresentaram CMIA (*architect*) menor que 500 URL e também um índice de ambiguidade menor que 0,5%, assim como um CD4 maior que 200 células/mm³. Aos casos sem estes quatro parâmetros laboratoriais associados, foram acrescidos casos com soroconversão documentada ou referida em até 90 dias. Entre estes nenhum caso foi excluído por CDC1993 C (aids). Classificou como crônicos 28 casos, selecionados pelo critério CDC1993 C (aids), acrescido de casos com índice de avidez maior ou igual a 80% que apresentavam CMIA (*architect*) maior ou igual 500 URL e também índice de ambiguidade maior ou igual 0,5%, assim como CD4 menor que 500

células/mm³. A tabela 12 resume as informações de índice de avidez, CMIA (*architect*) e índice de ambiguidade dos casos classificados por esta definição *Def_aaa_cd_sc3m*.

A seguir a demonstração gráfica do teste não paramétrico de mediana para amostras independentes (SPSS) dos casos dicotomizados como recentes ou crônicos nesta definição, segundo os testes laboratoriais de estimativa de tempo de infecção: índice de avidez (Figura 20), CMIA (Figura 21) e índice de ambiguidade (Figura 22).

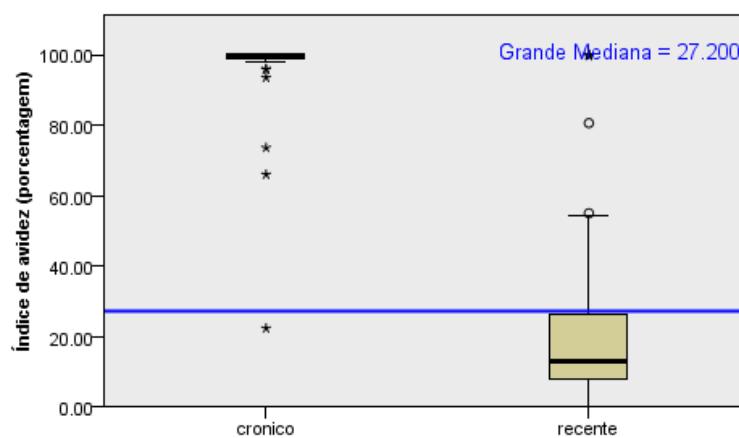


Figura 20 – Resultados do índice de avidez em amostras classificadas como Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais (CD4, CMIA, índice de avidez e ambiguidade) acrescido de soroconversão de 3 meses (*Def_aaa_cd_sc3m*) (Teste de Mann-Whitney)

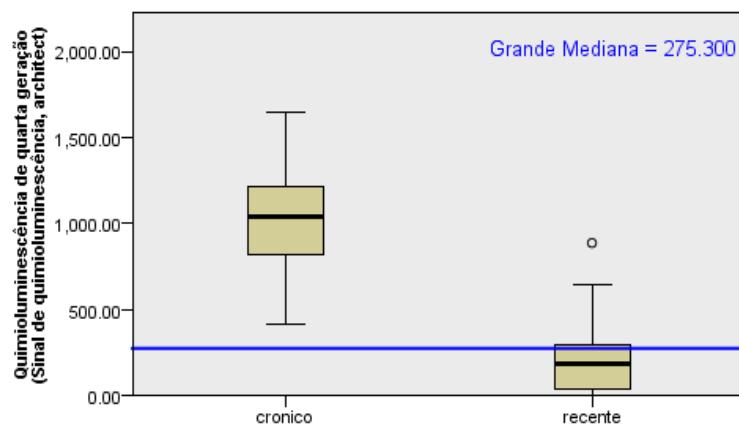


Figura 21 – Resultados de quimioluminescência em amostras classificadas como Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros

laboratoriais (CD4, CMIA, índice de avidez e ambiguidade) acrescido de soroconversão de 3 meses (*Def_aaa_cd_sc3m*) (Teste de *Mann-Whitney*)

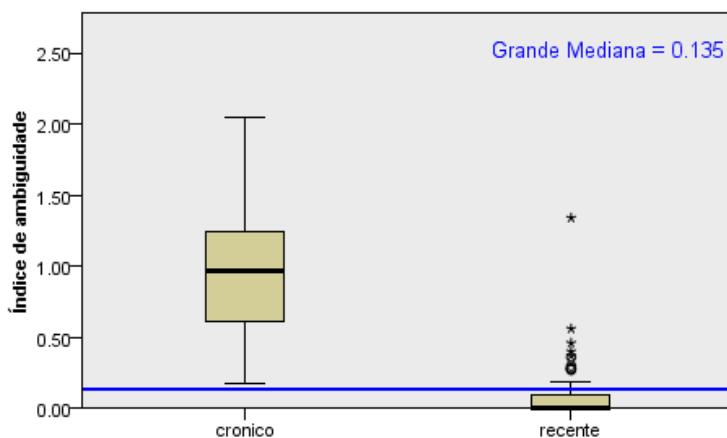


Figura 22 – Resultados de índice de ambiguidade em amostras classificadas como Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais (CD4, CMIA, índice de avidez e ambiguidade) acrescido de soroconversão de 3 meses (*Def_aaa_cd_sc3m*) (Teste de *Mann-Whitney*)

A tabela 10 mostra a sensibilidade e especificidade (curva ROC) da pontuação em relação aos casos selecionados pela *Def_aaa_cd_sc3m*. A figura 23 apresenta o gráfico da curva ROC da tabela 10.

Tabela 10 - Sensibilidade e especificidade da pontuação na definição de recente ou crônico na Def_aaa_cd_sc3m

Cut point	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(≥ 3)	100.00%	0.00%	66.27%	1.0000	
(≥ 7)	100.00%	7.14%	68.67%	1.0769	0.0000
(≥ 8)	100.00%	17.86%	72.29%	1.2174	0.0000
(≥ 9)	98.18%	50.00%	81.93%	1.9636	0.0364
(≥ 10)	98.18%	60.71%	85.54%	2.4992	0.0299
(≥ 12)	80.00%	64.29%	74.70%	2.2400	0.3111
(≥ 13)	80.00%	78.57%	79.52%	3.7333	0.2545
(≥ 14)	80.00%	82.14%	80.72%	4.4800	0.2435
(≥ 15)	78.18%	82.14%	79.52%	4.3782	0.2656
(≥ 16)	67.27%	85.71%	73.49%	4.7091	0.3818
(≥ 17)	65.45%	85.71%	72.29%	4.5818	0.4030
(≥ 20)	40.00%	96.43%	59.04%	11.2000	0.6222
(≥ 21)	34.55%	96.43%	55.42%	9.6727	0.6788
(≥ 22)	32.73%	96.43%	54.22%	9.1636	0.6976
(≥ 23)	9.09%	100.00%	39.76%		0.9091
(≥ 24)	3.64%	100.00%	36.14%		0.9636
(> 24)	0.00%	100.00%	33.73%		1.0000

ROC		<i>-Asymptotic Normal--</i>		
Obs	Area	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
83	0.8669	0.0429	0.78277	0.95099

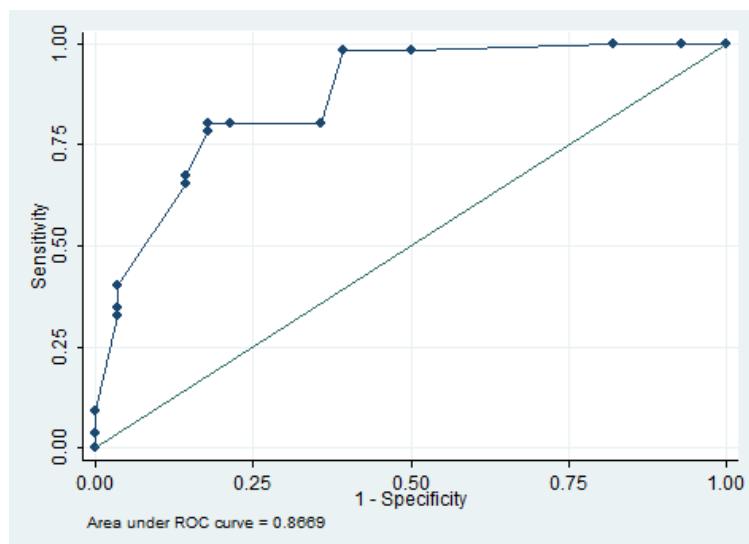


Figura 23 - Curva ROC relacionando pontuação e *Def_aaa_cd_sc3m*

4.6.4. Classificação sugestiva de Infecção recente definidos prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais, acrescido de soroconversão de 1 ano (*Def_aaa_cd_sc1a*)

Esta definição permitiu classificar 101/204 casos, como recentes (n=76) pelo índice de avidez menor que 40% e CMIA (*architect*) menor que 500 URL e índice de ambiguidade menor que 0,5% e CD4 maior que 200 células/mm³. Nos casos sem estes quatro parâmetros laboratoriais associados, foram acrescidos casos com soroconversão documentada ou referida em até 365 dias, diferente da definição anterior, que considerava 90 dias. Entre estes nenhum caso foi excluído por CDC1993 C (aids). Foram considerados crônicos 25 casos, selecionados por serem CDC1993 C (aids), acrescido de casos com de índice de avidez maior ou igual a 80% e CMIA (*architect*) maior ou igual 500 e índice de ambiguidade maior ou igual 0,5% e CD4 menor que 500 células/mm³. Três casos a menos que a classificação anterior (*Def_aaa_cd_sc3m*) por terem estes três soroconversão dentro de um ano.

A tabela 12 resume as informações de índice de avidez, CMIA (*architect*) e índice de ambiguidade dos casos classificados por esta definição *Def_aaa_cd_sc1a*

A seguir a demonstração gráfica do teste não paramétrico de mediana para amostras independentes (SPSS) dos casos dicotomizados como recentes ou crônicos nesta definição, segundo os testes laboratoriais de estimativa de tempo de infecção: índice de avidez (Figura 24), quimioluminescência (Figura 25) e índice de ambiguidade (Figura 26).

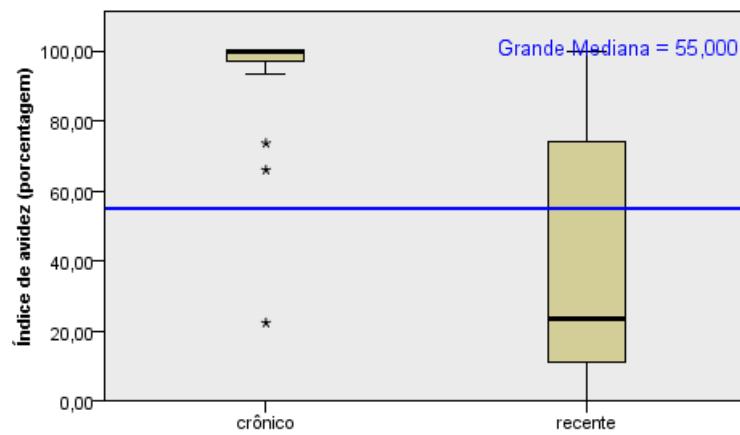


Figura 24- Resultados do índice de avidez em amostras classificadas como Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais (CD4, CMIA, índice de avidez e ambiguidade) acrescido de soroconversão de 1 ano (Teste de *Mann-Whitney*)

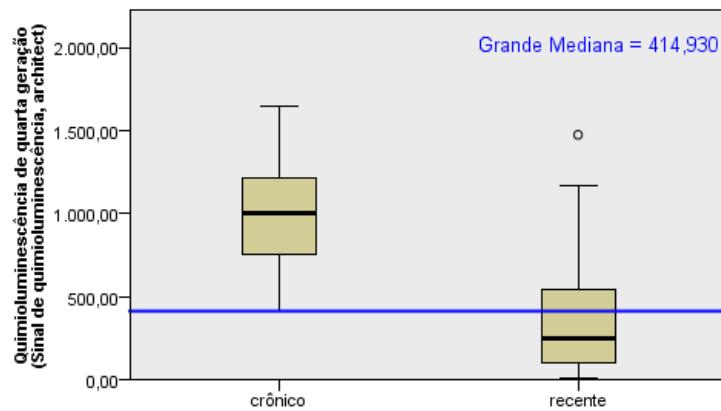


Figura 25 - Resultados de quimioluminescência em amostras classificadas como Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais (CD4, CMIA, índice de avidez e ambiguidade) acrescido de soroconversão de 1 ano (Teste de *Mann-Whitney*)

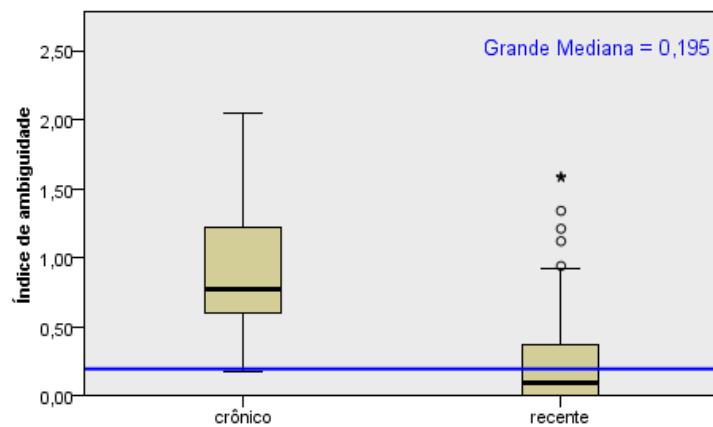


Figura 26 - Resultados de índice de ambiguidade em amostras classificadas como Infecção recente definida prioritariamente pela associação de quatro parâmetros laboratoriais (CD4, CMIA, índice de avidez e ambiguidade) acrescido de soroconversão de 1 ano (Teste de *Mann-Whitney*)

A tabela 11 mostra a sensibilidade e especificidade (curva ROC) da pontuação em relação aos casos selecionados pela Def_aaa_cd_sc1a. A figura 27 apresenta o gráfico da curva ROC da tabela 11.

Tabela 11 - Sensibilidade e especificidade da pontuação na definição de recente ou crônico na Def_aaa_cd_sc1a

Cut point	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(≥ 3)	100.00%	0.00%	75.25%	1.0000	
(≥ 7)	100.00%	8.00%	77.23%	1.0870	0.0000
(≥ 8)	100.00%	20.00%	80.20%	1.2500	0.0000
(≥ 9)	96.05%	48.00%	84.16%	1.8472	0.0822
(≥ 10)	96.05%	60.00%	87.13%	2.4013	0.0658
(≥ 12)	67.11%	64.00%	66.34%	1.8640	0.5140
(≥ 13)	67.11%	80.00%	70.30%	3.3553	0.4112
(≥ 14)	65.79%	84.00%	70.30%	4.1118	0.4073
(≥ 15)	64.47%	84.00%	69.31%	4.0296	0.4229
(≥ 16)	53.95%	88.00%	62.38%	4.4956	0.5233
(≥ 17)	52.63%	88.00%	61.39%	4.3860	0.5383
(≥ 20)	28.95%	100.00%	46.53%		0.7105
(≥ 21)	25.00%	100.00%	43.56%		0.7500
(≥ 22)	23.68%	100.00%	42.57%		0.7632
(≥ 23)	6.58%	100.00%	29.70%		0.9342
(≥ 24)	3.95%	100.00%	27.72%		0.9605
(> 24)	0.00%	100.00%	24.75%		1.0000

Obs	ROC -Asymptotic Normal--			
	Area	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
101	0.8289	0.0473	0.73625	0.92165

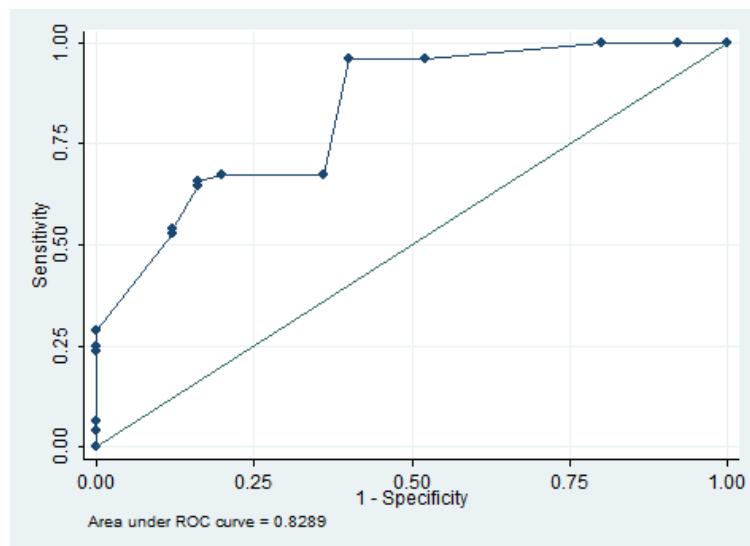


Figura 27 - Curva ROC relacionando pontuação e Def_aaa_cd_sc1a

4.6.5. Avaliação dos resultados do índice de avidez, quimioluminescência e índice de ambiguidade nas quatro diferentes definições para classificação como caso recente ou crônico

A tabela 12 detalha nas quatro definições utilizadas, os resultados dos três testes laboratoriais de estimativa de tempo de infecção que permitiram classificar os casos como recentes e crônicos: índice de avidez, CMIA e índice de ambiguidade.

Tabela 12 - Resultados do índice de avidez, quimioluminescência e índice de ambiguidade nas quatro diferentes definições para classificação como caso recente ou crônico

	Recente		Crônico		p
<i>Def_sc1aC_av40¹ (n=164)</i>					
Índice de avidez (%)	n=75	15 (8-26)	n=79	100 (99-100)	p<0,0005
CMIA (<i>architect</i>) (S/CO)	n=57	208 (100-466)	n=56	916 (696-1100)	p<0,0005
Índice de ambiguidade (%)	n=81	0,09 (0,00-0,29)	n=63	0,55 (0,27-1,00)	p<0,0005
<i>Def_sc1a_av40² (n=171)</i>					
Índice de avidez (%)	n=92	22 (8-54)	n=67	100 (98-100)	p<0,0005
CMIA (<i>architect</i>) (S/CO)	n=71	252 (108-577)	n=47	935 (704-1106)	p<0,0005
Índice de ambiguidade (%)	n=97	0,09 (0,00-0,36)	n=52	0,58 (0,29-0,99)	p<0,0005
<i>Def_aaa_cd_sc3m³ (n=83)</i>					
Índice de avidez (%)	n=49	13 (8-27)	n=27	100 (98-100)	p<0,0005
CMIA (<i>architect</i>) (S/CO)	n=44	186 (36-311)	n=21	1045 (790-1308)	p<0,0005
Índice de ambiguidade (%)	n=53	0,00 (0,00-0,14)	n=27	0,97 (0,60-1,27)	p<0,0005
<i>Def_aaa_cd_sc1a⁴ (n=101)</i>					
Índice de avidez (%)	n=65	24 (11-77)	n=24	100 (97-100)	p<0,0005
CMIA (<i>architect</i>) (S/CO)	n=53	250 (98-557)	n=18	1007 (720-1263)	p<0,0005
Índice de ambiguidade (%)	n=70	0,09 (0,00-0,39)	n=24	0,78 (0,59-1,25)	p<0,0005

¹Casos recentes: soroconversão (SC) documentada dentro de 365 dias, nos casos sem este dado, foram incluídos casos com índice de avidez<40%, um caso descartado com CD4 menor que 100 células/mm³/CDC1993 C (aids). Caso crônico: CDC1993 C (aids) ou avidez ≥80%, na ausência de soroconversão documentada/referida dentro de 365 dias;

²Difere da classificação anterior pela data do negativo anterior para cálculo de SC poder ser referida;

³Casos recentes: avidez <40% e CMIA (*architect*) <500 e índice de ambiguidade <0,5% e CD4 >200 céls/mm³. Nos casos sem associação destas quatro métricas laboratoriais, foram adicionados os casos com soroconversão documentada ou referida em até 90 dias. Caso crônico: CDC1993 C (aids), adicionado de casos com de índice de avidez ≥80% e CMIA (*architect*) ≥500 e índice de ≥0,5% e CD4 < 500 céls/mm³.

⁴Casos recentes: avidez <40% e CMIA (*architect*) <500 e índice de ambiguidade <0,5% e CD4 >200 céls/mm³. Nos casos sem associação destas quatro métricas laboratoriais, foram acrescidos os casos com soroconversão documentada ou referida em até 365 dias. Caso crônico: CDC1993 C (aids), acrescido de casos com de índice de avidez ≥80% e CMIA (*architect*) ≥500 e índice de ambiguidade ≥0,5% e CD4 <500. Teste não paramétrico de medianas de amostras independentes (Yates), variáveis contínuas expressas em mediana e IQR.

4.6.6. Avaliação da pontuação “quatro” quanto a sensibilidade e especificidade (curva ROC) nas quatro definições propostas

A pontuação de melhor poder discriminativo foi quatro, com uma sensibilidade entre 66-80% e especificidade de 75-84%, e uma área sobre a curva entre 0,77-0,87. A tabela 13 sumariza a sensibilidade e especificidade obtida com 14 pontos nas quatro definições adotadas.

Tabela 13 - Sensibilidade e Especificidade para Infecção Recente com 14 pontos no escore nas quatro classificações de infecção recente por diferentes associações de parâmetros (Curva ROC)

	Sensibilidade	Especificidade	Área ROC (IC95)
Def_sc1aC_av40*	69%	75%	0,77 (0,70-0,84)
Def_sc1a_av40**	69%	75%	0,77 (0,70-0,84)
Def_aaa_cd_sc3m***	80%	82%	0,87 (0,78-0,95)
Def_aaa_cd_sc1a****	66%	84%	0,83 (0,74-0,92)

*Classificação sugestiva de Infecção recente definidos primeiro pela soroconversão em até 1 ano com data do negativo de certeza; **Classificação sugestiva de Infecção recente definidos primeiro pela soroconversão referida ou de certeza em até 1 ano; ***Classificação sugestiva de Infecção recente definidos primeiro pela associação dos três testes laboratoriais (avidez, quimioluminescência e ambiguidade) e soroconversão de 3 meses; ****Classificação sugestiva de Infecção recente definidos primeiro pela associação dos três testes laboratoriais (avidez, quimioluminescência e ambiguidade) e soroconversão de 1 ano.

4.7. Contextualização da coorte entre outros pacientes em seguimento no ARMI

Até setembro de 2018, 793 pacientes admitidos para seguimento clínico, foram cadastrados no banco de dados (RedCap), 37% (n=296) eram casos transferidos de outros serviços. Temos informação dos valores da última carga viral em TARV há mais de 180 dias em 247/793 pacientes: 72% não detectada, 86,5% abaixo do limite de detecção, 91% abaixo de 200 cópias/mm³, 94% abaixo de 1000 cópias/mm³.

A tabela 14 descreve 793 recém diagnosticados que iniciaram segmento no ARMI por ano de diagnóstico. Estão inclusos nestes 793, 165 pacientes da coorte DR204.

Tabela 14 - Pacientes recém diagnosticados e admitidos para início de seguimento. Informações demográficas, laboratoriais e tempos na admissão.

	Todos	<2013	2014	2015	2016	2017	2018
Ano de diagnóstico	793	241	70	88	121	160	61
Idade em anos	n=737 31 (25-40)	n= 241 33 (27-40)	n=68 31 (25-40)	n=88 29 (24-35)	n=121 31 (24-41)	n=158 32 (24-41)	n=61 32 (26-39)
Sexo masculino	557/743 75%	141/241 59%	55/70 79%	73/85 83%	99/121 82%	138/160 86%	50/61 82%
HSH/homens	378/557 68 %	70/141 50 %	42/55 76 %	49/85 58 %	74/99 75 %	101/150 67%	41/50 77%
Mulher trans/ sexo masculino	41/739 6 %	7/141 5 %	5/55 10 %	4/85 5 %	5/99 5 %	14/154 9 %	6/50 12 %
Raça/cor	n=732	n=239	n=68	N=88	n=118	n=154	n=60
Branca	396 54%	131 55%	33 48%	58 66%	64 54%	81 53%	27 45%
Parda	217 30%	53 22%	21 30%	21 24%	42 36%	57 37%	23 38%
Negra	90 12%	37 15%	10 15%	4 5%	11 9%	18 12%	10 17%
CD4 no diagnóstico células/mm ³	N=671 426 (204-657)	n=241 315 (124-550)	n=67 426 (259-658)	n=80 541 (316-830)	n=107 474 (275-670)	n=132 431 (224-708)	n=53 468 (202-716)
**T diagnóstico e admissão	n=725 4 (0-30)	n=227 21 (3-115)	n=68 3 (0-30)	n=88 1 (0-12)	n=121 2 (0-17)	n=158 1 (0-15)	n=61 1 (0-13)
**T admissão e 1ª consulta agendada (n=405)	n=377 25 (1-51)	n=213 31 (3-60)	n=65 31 (2-60)	n=70 34 (0,5-51)	n=99 28 (4-45)	n=35 13 (0-35)	n=54 4 (0-21)
T diagnóstico e *TARV1	N=633 67 (29-224)	n=217 244 (84-965)	n=60 77 (49-179)	n=68 56 (25-99)	n=97 43 (26-71)	n=145 41 (15-69)	n=54 21 (5-51)
T admissão e *TARV	N=619 49 (15-147)	n=213 196 (53-921)	n=60 64 (31-130)	n=68 50 (14-77)	n=97 38 (12-63)	n=145 28 (5-50)	n=54 6 (1-29)

*HSH: homens que fazem sexo com homens; **T: tempo em dia; ***TARV: primeira terapia antirretroviral. Variáveis contínuas estão descritas como mediana e os percentis 25th e 75th (IQR). Verificado no banco de dados do RedCap em 20/11/2018, com última admissão de 31/08/2018

5. Discussão

Apesar de diferentes iniciativas, como no Brasil, no qual o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o acesso gratuito aos medicamentos antirretrovirais há mais de duas décadas, a epidemia do HIV mostra sinais de expansão contínua.

Alcançar e permanecer indetectável (supressão viral) é a meta a ser atingida em todas as PVHIV. Indivíduos com viremia detectada têm prejuízo a sua própria saúde (INSIGHT START Study Group, 2015; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, 2015). A falta de supressão viral, quer seja, por desconhecerem o diagnóstico, por não terem sido vinculados ou mantidos retidos em tratamento regular eficaz, resulta em novas infecções (Cohen et al., 2016; Kroon, 2017; Rutstein, 2017; Rodger, 2019) e mantém a epidemia. A UNAIDS em seu último relatório, ressalta a necessidade de reduzir显著mente o número de pessoas recém infectadas, sendo urgente combinar estratégias de prevenção, assim como, melhorar a retenção no cuidado (UNAIDS, 2019).

No Brasil, estratégias de prevenção combinada associam ao tratamento como prevenção (*TasP*), as ferramentas como a profilaxia pós (PEP) e pré-exposição (PrEP) (Brasil, 2017b). Porém, vivemos um retrocesso no qual o governo prefere pregar a abstinência sexual em adolescentes do que esclarecer sobre ferramentas de prevenção.

Informações mais detalhadas, como a proporção de casos de infecção recente (incidente) entre os recém diagnosticados, suas características sócio comportamentais, clínica e virológica, poderiam facilitar a identificação de melhores estratégias para pôr fim a esta epidemia. Nosso estudo procurou contribuir no entendimento de algumas destas questões.

Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, no ano de 2018, 27% das pessoas diagnosticadas apresentaram primeiro CD4 inferior a 200 células/mm³ (Brasil, 2019). Em Santo André, temos números um pouco melhores, de 21%, 22% e 18% em 2016, 2017 e 2018, respectivamente. No ano de 2018, 18% foi o menor percentual de diagnóstico tardio em nove anos

(<http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>, acesso em 07/02/2020). Estes números podem ser em parte, reflexo dos esforços realizados em incentivar o diagnóstico da infecção pelo HIV, iniciado em 2012 e fomentado no ano de 2016 e 2017 pelo projeto FAPESP/PPSUS 2016/14813-1. No nosso estudo, a coorte de 793 pacientes recém diagnosticados admitidos no serviço nos últimos anos, usados para contextualizar a coorte DR204, 20% apresentaram o primeiro CD4 abaixo de 200 células/mm³ (tabela 14), semelhante aos dados oficiais supra citados. Na coorte DR204, com amostras estudadas quanto ao tempo de infecção, este valor de CD4, indicativo de doença avançada na admissão, foi bem menos frequente (12,56%). Deste modo, a taxa de infecção recente encontrada na coorte DR204 pode não refletir a recência entre os recém diagnosticados admitidos no serviço, pois, estimamos a recência entre amostras de pacientes possivelmente mais recentes, uma das limitações do nosso estudo.

Outras informações relevantes da coorte DR204, foi de que homens heterossexuais foram mais classificados com doença avançada (CDC2014_3), 35% contra 5,5%, p= 0,0002, assim como, tinham menor histórico de testagem para o HIV anterior ao diagnóstico (19% contra 70% dos HSH, p <0,0001) (Matsuda, 2018a). Estes dados sugerem a necessidade de melhorar o acesso a testagem entre os heterossexuais masculinos, que possivelmente, por não se percebem ou serem percebidos em risco, se testam menos e apresentam uma elevada percentagem de diagnóstico tardio.

Fizemos a partir de 2012 vários esforços para fomentar o diagnóstico, inclusive entre casos na fase aguda, com resultado de sorologia falso-negativo por janela imunológica, no qual propomos um algoritmo para seleção de casos candidatos a biologia molecular diagnóstica (carga viral do HIV) (Matsuda, 2015). Empregamos capacitações, material impresso e eletrônico (Matsuda, 2016c; Matsuda, 2017c). No primeiro ano, aos enfermeiros da rede de saúde foi solicitado que oferecessem a sorologia convencional anti-HIV a indivíduos com histórico de exposição de risco e que fossem realizar coleta por motivos outros, visto que, inúmeros estudos demonstram o custo efetividade da testagem universal, inclusive com algoritmos de diagnóstico na

fase aguda (Hoenigl et al., 2016). Porém, em 2013 o município optou pela testagem rápida e reservou o exame sorológico convencional somente para situações especiais, o que impossibilitou a estratégia de aumentar a testagem naqueles que já estavam fazendo coleta por outros motivos.

Os testes rápidos com características “*point of care*” apresentam vantagens quanto a expansão do acesso, não perda de oportunidade de testagem, resultado imediato, e o fato do teste em si não ter custo ao município. Porém, com as desvantagens de menor sensibilidade, serem passíveis de erros na técnica de realização (Cohen et al., 2010; Mayaphi et al., 2016) e demandarem profissional disponível para realizar o devido aconselhamento, testagem e revelação do resultado do teste. Em nossa rede nos anos seguintes, o teste rápido passou a ser, em sua maioria, agendados, com perda de oportunidades de testagem, além de laudos duvidosos, repetidos e não confirmados na admissão em nosso serviço. Provavelmente como consequência da crescente deficiência de recursos humanos, em número e qualificação, decorrente de dispensas ou substituições.

Combinar a testagem rápida com o acesso a testes convencionais em certas situações nos parece mais adequado, devendo esta política pública ser incorporada. A questão do custo destes testes é central na atual situação dos municípios, mas pode ser equacionada, considerando o custo de um paciente diagnosticado tarde (Krentz et al., 2004; Sarti et al., 2012; Hoenigl et al., 2016) e que permaneceu transmitindo por anos até sua vinculação e retenção em tratamento adequado.

Nosso serviço também vem sofrendo com a demanda crescente de pacientes, insuficiente espaço físico e colaboradores. Porém, mesmo com todas estas dificuldades, a conscientização da equipe sobre a importância da infecção aguda pelo HIV, permitiu o diagnóstico de 7 casos em janela imunológica (sorologia não reagente/indeterminada e carga viral detectada, incluídos na coorte DR204) entre 47 amostras soronegativas captadas pelo algoritmo de 2011-2018, e adicionais três casos não inclusos na coorte DR204, em 2019. Na coorte DR204 somam-se ainda, amostras de três casos

agudos oriundos de pesquisa retrospectiva em amostras anonimizadas de casos suspeitos de dengue e não confirmados de 2015 (Matsuda et al, 2017a).

A iniciativa deste estudo favoreceu o desenvolvimento pela equipe deste olhar, o de suspeitar de infecção aguda pelo HIV e indicar a coleta de carga viral com finalidade diagnóstica, diante de um teste rápido negativo em indivíduos com exposição de risco entre 2-6 semanas, seguida de sintomas virais inespecíficos. O que tem sido crucial na seleção de casos elegíveis para início de PrEP, mitigando os riscos de incluir um paciente em fase aguda na profilaxia ao invés de tratamento (Elliott et al., 2019). Nossa serviço iniciou a disponibilização da PrEP em outubro de 2019 e até o momento tem 131 usuários cadastrados com pelo menos uma dispensa (SICLOM, acesso em 21/01/2020). Neste período, um caso foi inelegível para início da PrEP por infecção aguda (TR3 e TR4 não reagentes), confirmada por carga viral, e outros três, testados negativos no dia da procura pela PrEP, tiveram a soroconversão documentada no dia agendado para início.

Reconhecer as principais populações responsáveis pelos novos casos da infecção pelo HIV (infecção incidente) é crucial para entendimento da epidemia e otimização dos escassos recursos nas estratégias de combate, pois, indivíduos recém infectados tem um potencial infectante maior (Pilcher et al., 2001; Cohen et. al., 2011; Hoenigl et al., 2016; Dijkstra et al., 2017; Elliott et al., 2019) e na impossibilidade de acesso imediato a TARV para todos, deveriam ser priorizados na vinculação, com o objetivo de supressão viral e quebra da cadeia de transmissão (Rodger et al., 2019).

Existem potenciais dificuldades para a implementação rápida da TARV, incluindo a relutância do médico em prescrever com o mínimo de dados laboratoriais, sendo que a avaliação posterior destes exames, colhidos antes da prescrição, permite alteração num futuro próximo da TARV, caso haja alguma restrição. Possivelmente uma incoerência do sistema de saúde, se considerarmos a prescrição da PEP imediata, sem nenhuma avaliação bioquímica, sendo que em alguns serviços, nem mesmo excluir a infecção pelo HIV (Colasanti et al., 2018; Matsuda et a., 2018).

A sorologia com detecção de anticorpos contra o HIV por teste rápido de terceira geração, confirmada por biologia molecular (carga viral acima de 5000 cópias/ml) é o principal algoritmo usado no diagnóstico da infecção pelo HIV-I no SUS (Brasil, 2016). Porém, não permite diferenciar casos de infecção recente dos de infecção crônica, sobretudo se ainda não houve queda dos valores das células CD4. A utilização da sorologia pela técnica de *western blot*, anteriormente usada como teste confirmatório, permitia identificar casos de infecção primária, pela ausência da banda p31 (Fiebig, 2003), porém pelo seu alto custo, foi substituído pelo exame de carga viral, que cumpre a função de ser o exame inicial do monitoramento clínico, além de confirmar o diagnóstico (Brasil, 2016).

A realização de testes de estimativa de tempo, assim como, a documentação da soroconversão em coortes de soronegativos, implicam em dificuldades logísticas e alto custo (Mustanski et al., 2019; Sempa et al., 2019). Estes testes apresentam limitações, sendo necessário uma associação de parâmetros para definir a infecção recente. Deste modo, vários algoritmos foram propostos (RITA, do inglês *Recent infection testing algorithms*) que combinam diferentes testes de tempo de infecção, sorológicos e moleculares, com dados clínicos (ausência de doença definidora de aids) e laboratoriais de CD4 (ausência de CD4 baixo) e carga viral (detectada), visando diminuir os casos de falsa recência (Serhir et al., 2016; Hofmann et al., 2017; Hassan et al., 2018; Parky et al., 2018; Robinson et al., 2019).

A sorologia por CMIA (*architect HIV Combo, Abbott*) tem sido recentemente avaliada como uma opção para diagnosticar e classificar a infecção recente em uma única etapa (Hassan et al., 2019). Estudos mostram uma alta correlação entre infecção recente (menos de um ano) com valores de S/CO inferiores a 200 (Grebe et al., 2017) ou 250 RLU (Hassan et al., 2019). No nosso estudo esta correlação também foi verificada, entre a CMIA e outros dois testes mais tradicionalmente adotados para estimar tempo de infecção: índice de avidez (Bio-rad) e ambiguidade (coeficiente de correlação de *Spearman* $p<0,005$). Assim como, estudamos o resultado da CMIA entre 52 amostras com conhecido tempo de soroconversão menor que 365 dias.

Nestes a mediana foi de 251 RLU (IQR25-75% 95-561) e foi capaz de identificar 73% dos casos como recente, num valor de S/CO abaixo de 500 RLU, sugerindo admitir um valor mais alto (S/CO) com este propósito.

Em nosso estudo, a sorologia *architect* também possibilitou o diagnóstico de infecção aguda em todos os 4/10 casos da coorte DR204 com teste rápido de terceira geração não reagente, que possuíam material para serem retrospectivamente testados, demonstrando nesta pequena amostragem, uma terceira utilidade desta metodologia, em diagnosticar casos que seriam perdidos com o uso dos testes de terceira geração (janela imunológica), e poderiam ter sido diagnosticados a um custo bem inferior ao da biologia molecular. Contudo, Hoenigl e col. realizaram uma comparação de custo no diagnóstico entre HSH de San Diego e concluíram que utilizar algoritmo que incluía a pesquisa do RNA em pacientes soronegativos foi custo efetivo, com a CMIA (*architect*) sendo a segunda melhor alternativa numa população com prevalência > 0,6% (Hoenigl et al., 2016).

O adequado registro dos testes de diagnóstico realizados, inclusive com o valor de CMIA (*architect*), poderia ser rotineiro, e fornecer estimativas de tempo de infecção pelo HIV (Greber et al., 2019). Na coorte DR204 consideramos o registro de diferentes testes, dados de soroconversão e resultados discordantes em testes de diferentes sensibilidade usados no diagnóstico para classificar os casos como infecção aguda, primária e recente (RNA HIV > Testes de quarta geração > testes de terceira geração > western blot).

O teste sorológico de índice de avidez (Bio-rad, USA, protocolo CEPHIA) tem sido usado em vários estudos para identificação de recência. Mais comumente, três diferentes métricas são adotadas para infecção recente, no qual quanto menor a avidez há maior chance de infecção recente: 30% (Serhir et al., 2016), 40% (Moyo et al., 2015) e 80% (Orchi et. al., 2013), e consideram a duração média da infecção recente (DMIR) em 220 dias (Serhir et al., 2016).

Nós procuramos primeiro avaliar o comportamento das nossas amostras no teste do índice de avidez, entre casos com informação de

soroconversão de 3 meses (n=36) e 1 ano (n=75), se como descrito na literatura, havia associação significativa com esta informação. Observamos entre os possivelmente infectados há menos de 1 ano que a mediana do índice de avidez foi de 24% (IQR 11-77) contra 91% (IQR 40-100) entre os casos sem esta informação, no qual podem conter casos de infecção recente justamente pela ausência de testagem anterior dentro deste período (*Mann-Whitney*, $p < 0,0001$). Quando analisamos a capacidade do índice de avidez de reconhecer os casos de infecção recente entre os casos com soroconversão de 1 ano, nas métricas de 40% e 80%, estas reconheceram 59% e 75% dos casos, respectivamente. Nos casos com documentada soroconversão de 3 meses (infecção primária), esta associação se manteve, com esperado menores valores no índice de avidez, mediana de 14% (IQR 08-39) contra 76% (IQR 28-100) para os casos sem a soroconversão conhecida de 3 meses. (*Mann-Whitney*, $p < 0,0001$). Assim como, nossos dados mostraram uma associação entre o índice de avidez e a CMIA ($p < 0,005$) e entre o índice de avidez e o índice de ambiguidade ($p < 0,005$), e entre estes dois últimos ($p < 0,005$).

Schlusser e col. tiveram como objetivo validar na coorte do estudo START a informação auto referida da data do exame negativo anterior, com infecção há menos de seis meses, com biomarcadores de infecção recente pelo HIV. Houve uma significante alta percentagem de concordância entre estes indivíduos quando comparado com controles diagnosticados há pelo menos dois anos (65% [109/167] contra 2,5% [5/199]). Sugerindo que esta informação possa ser confiável como de tempo máximo de infecção (Schlusser et al., 2018). O registro da data do exame negativo anterior, nos parece uma informação confiável e simples de ser incorporada a ficha de notificação epidemiológica de infecção pelo HIV/aids, pois se correlaciona bem com os testes de avaliação de tempo de infecção.

Diante da informação que 75% das nossas amostras com soroconversão de 1 ano possuíam índice de avidez menor que 80%, adotamos esta métrica para avaliar a capacidade da equipe multidisciplinar suspeitar de infecção primária/recente na admissão no serviço, não somente

pelo tempo de soroconversão, como também pela avaliação de exposição de risco seguida de sintomas virais inespecíficos, que poderiam ser de síndrome retroviral aguda neste período. A equipe foi sensibilizada com informações de que estes pacientes recentes são transmissores mais eficientes e de que o tratamento precoce limita os reservatórios e dão esperança de uma cura futura (Pilcher et al., 2017; Elliott et al., 2019). Houve uma alta taxa de concordância entre a percepção de suspeita de infecção primária, 88% (37/42) contra 36% (33/91) entre os não suspeitos ($p<0,005$), assim como entre aqueles com suspeita de Infecção recente, 79% (62/79) contra 36% (27/75) não suspeitos ($p<0,005$). Esta concordância resultou em priorização da vinculação, numa ocasião no qual os casos recém diagnosticados aguardavam cerca de trinta dias para realizar o agendamento da primeira coleta de exames e mais trinta dias para a consulta médica e acesso ao tratamento, suspeitar de infecção primária/recente no acolhimento/admissão, priorizou estes agendamentos, com tempo entre a admissão e início de TARV com mediana de 6 dias versus 71 dias ($p<0,005$) nos casos suspeitos de infecção primária e mediana de 28 dias versus 82 dias ($p<0,005$) nos casos suspeitos de infecção recente.

O estudo motivou mudanças nos fluxos internos de trabalho, no qual partir de agosto de 2018 passou a ser protocolo do serviço agendar a coleta dos exames admissionais e consulta médica, em no máximo sete dias da admissão no serviço para todos os admitidos, objetivando atingir rapidamente a não transmissibilidade e beneficiar a saúde do indivíduo.

Sabendo que, a grande maioria dos serviços não estão estruturados para realizar a política de “Same Day” adotada por São Francisco, no qual procura vincular em tratamento no mesmo dia do diagnóstico (Pilcher, et al., 2017), no mínimo, priorizar os casos suspeitos de infecção recente, sobretudo primária, parece factível.

A partir da constatação que havia coerência entre os testes de tempo de infecção [índice de avidez (Bio-rad, protocolo CEPHIA), intensidade de quimioluminescência (architect) e índice de ambiguidade da sequência pol] em nossa casuística, procuramos avaliar a factibilidade de utilizar

informações passíveis de serem obtidas na rotina admissional do SUS para a identificação de casos recentes, sem custo adicional ao SUS (Matsuda, 2019).

Avaliamos quatro diferentes combinações de informações para definir infecção recente que foram testadas quanto ao seu poder preditivo (curvas ROC) em um proposto algoritmo, buscando a melhor pontuação que associasse sensibilidade e especificidade. Critérios *Minor* foram pontuados, considerando sintomas de SRA no último ano, contagem de células CD4 e carga viral no diagnóstico. A informação soroconversão de um ano é um critério *Major* para infecção recente, foi usada nas definições que avaliaram as diferentes pontuações no algoritmo. Por sua vez, estes pacientes também foram avaliados na pontuação, sem que esta informação fosse conhecida no momento de inferir a pontuação para cada caso.

Nas duas primeiras definições o principal parâmetro foi a informação de soroconversão dentro de 365 dias, sendo que, adicionamos casos com índice de avidez menor que 40% entre aqueles que não possuíam esta informação. Na primeira definição avaliamos casos em que havia a data do negativo anterior com maior probabilidade de confiabilidade (referida pelo paciente com dia, mês e ano ou exame visto), e 164/204 puderam ser classificados, sendo que, 84 casos como recentes e 80 como crônicos. Na segunda definição, a estes 84 casos, foram acrescidos casos com menor confiabilidade do negativo anterior, referida a data como mês e ano, permitindo classificar 171/204 casos, 103 como recentes e 68 como crônicos.

Nestas duas definições um paciente definido com recente, foi excluído por parâmetro clínico (sintomático aids ou tuberculose ativa), assim como tinha CD4 menor que 100 células/mm³). Deste modo, nestas duas definições tivemos apenas um caso que poderia ser de falsa recência se o parâmetro clínico ou de baixo CD4 não fosse verificado (Kirkpatrick et al., 2016).

Nas duas últimas definições se buscou maior especificidade e incluiu casos com índice de avidez menor que 40% que apresentaram CMIA (*architect*) menor que 500 URL e também um índice de ambiguidade menor que 0,5%, assim como, um CD4 maior que 200 células/mm³. Na terceira definição, casos sem estes quatro parâmetros laboratoriais associados, foram

acrescidos de casos com soroconversão documentada ou referida em até 90 dias (83/204 casos, 55 como recentes e 28 como crônicos) e na quarta, casos com soroconversão documentada ou referida em até 365 dias (101/204 casos, 76 como recentes e 25 como crônicos). Nestas nenhum caso foi excluído por sintomatologia de doença avançada ou CD4 baixo.

Existem algumas limitações nos testes de estimativa de tempo de infecção que devem ser consideradas e fazem com que algoritmos com associação de diferentes parâmetros sejam utilizados em decorrência de:

i) possibilidade de exame falso negativo anterior (Mayaphi, 2016), no qual a informação de soroconversão poderá ser descartada em casos com CD4 baixo ou sintomáticos aids. No nosso estudo um caso com teste rápido de terceira geração negativo anterior de três meses, a princípio um critério major de infecção recente, foi considerado um falso negativo, pois apresentava sarcoma de kaposi disseminado, indicativo de doença avançada e foi classificado como crônico. Mayaphi e col. avaliaram 6910 amostras negativas em teste rápido (Abon Biopharm) de cinco clínicas da África do Sul. Destes, 55 foram positivos na pesquisa de ácido nucleico em *pool* e tiveram as amostras estudadas pela combinação de HIV RNA e pesquisa do antígeno p24 (Roche Diagnostics), teste de avidez (Maxim Biomedical, USA) e *western blot* (Bio-rad, USA). Como conclusão, 65% 36/55 tratavam-se de infecção crônica com um teste rápido falso negativo, talvez por volume incorreto de amostra e ou diluente (Mayaphi, 2016);

ii) casos com CD4 baixo podem alterar o índice de avidez (Kirkpatrick et al., 2016)

No estudo de Kirkpatrick e col. utilizando *Bio-rad combo Avidity* a contagem de CD4 <50 céls/mm³ foi significantemente associada com classificação incorreta de recente (OR: 8.45, IC 95% 2,99–23,85) (Kirkpatrick et al., 2016). No nosso estudo um caso apresentou índice de avidez <40% e CD4 <50 células/mm³ e podemos dizer tratar-se de um possível caso de falsa

recência, pois, possuía clínica de aids na admissão (índice de avidez de 22,32%, CD4 37 céls/mm³ e cv 183.130 cópias/mL log₁₀ 5,56).

iii) subtipo viral da população estudada (Hassan et al., 2018; Robinson et al., 2019; Hauser et al., 2014).

Hauser e col. avaliaram testes para identificação de infecção recente em amostras de plasma de indivíduos com data bem definida de infecção de uma coorte de soroconvertores da Alemanha. Um dos testes utilizados foi o mesmo que utilizamos (Bio-rad, USA). A taxa de falsa recência encontrada em pacientes crônicos foi de 2% no subtipo B contra 6% no subtipo não B (Hauser et al., 2014). No nosso estudo 158 pacientes possuíam avaliação de subtipo e índice de avidez, quatro destes, com características clínicas de infecção na fase crônica [CDC1993 C (aids) na admissão], apresentaram índice de avidez menor que 80% (22,32%-73,6%-66%-32%), porém todos foram subtipo B na *pol*.

iv) casos de infecção aguda (Robinson et al., 2019)

Em casos de infecção aguda, a não alteração da DO antes e após aplicação do protocolo, em decorrência da escassa quantidade de anticorpos para ser avaliada compromete o cálculo do índice de avidez (Robinson et al., 2019). No nosso estudo, em dois casos o cálculo do índice de avidez de 100%, não foi considerado apesar da DO inalterada após aplicação do protocolo, justamente devido à baixa DO antes da aplicação do protocolo. Sendo que, um destes tinha soroconversão documentada de 49 dias e o outro com teste rápido de terceira não reagente e carga viral acima do limite de detecção (Infecção aguda) nas amostras submetidas ao teste de avidez.

v) casos com carga viral baixa por tratamento ou controladores de elite tem mais alta taxa de falsa recência (Kassanjee et al., 2016; Hassan et al., 2019).

Kassanjee e col. avaliaram sete diferentes testes de estimativa de tempo de infecção, o teste de avidez (Bio-rad) que usamos, foi um dos

avaliados e obteve a menor taxa de falsa recência entre os estudados (Kassanjee et al., 2016). No nosso estudo um paciente foi admitido com viremia de 43 cópias/mL e dois com carga viral abaixo do limite de detecção de 40 cópias/mL, todos sem uso de ARV , esta mesma amostra foi submetida ao teste de índice de avidez com os seguintes resultados: 80%, 58% e 17%, sendo que o último possuía exame de sorologia anti-HIV negativo trinta dias antes e manteve-se avirêmico por 5 anos.

Nenhum teste ou algoritmo com combinação de testes pode evitar a inclusão de casos classificados erroneamente (falsa recência), embora a detalhada observação dos dados na inclusão pode em muito, minorar esta situação. De qualquer forma, e dentro das limitações de nossa amostragem, nas quatro definições adotadas avaliadas no algoritmo proposto na curva ROC, pontuar com 4, mostrou uma sensibilidade e especificidade variando de 66-80% e 75-84%, com uma área de 0,77-0,87, sugerindo ser a melhor pontuação a ser adotada como valor de corte para inferir tratarem-se de casos de infecção recente.

Estes dados, em especial se validados por estudos subsequentes, podem sugerir a indicação da inclusão destas informações na ficha de notificação epidemiológica, e permitir uma melhor compreensão da dinâmica da epidemia.

Como parte do entendimento de características moleculares do HIV responsável pela epidemia, nosso estudo também procurou monitorar pela primeira vez na nossa região, a resistência transmitida, mutações de resistência presentes em indivíduos sem exposição prévia aos ARV (Guimarães et al., 2015; Coelho et al., 2018). Entre 181/204 pacientes alguma mutação de potencial impacto clínico foi identificada em 15% dos casos e para fins de comparação entre cenários epidemiológicos distintos, também utilizamos, como recomendado pela OMS, a lista de mutações CPR (Stanford Calibrated Population Resistance Criteria) (Bennett et al.,2009). Nesta a resistência transmitida de 6%, um pouco menor que os 11% observados no Estado de São Paulo (Coelho et al., 2018).

6. Conclusão

Esforços devem ser direcionados para interromper a cadeia de transmissão, com políticas públicas direcionadas para diagnosticar e vincular no tratamento principalmente casos de infecção primária, com reconhecido maior potencial infectante. Estratégias de prevenção devam ser focadas na população identificada com infecção incidente. Porém, ferramentas de baixo custo precisam ser viabilizadas para esta identificação.

A proporção de casos recentes na população estudada, por diferentes parâmetros foi de 26,3% (CMIA menor que 250 RLU), 56% (índice de avidez menor que 80%) e 68,5% (índice de ambiguidade menor que 0,5%) sugerindo que novas infecções são responsáveis por cerca de metade dos casos diagnosticados desta coorte.

Esforços também devem ser feitos para que o oferecimento de testagem seja ampliado para toda a população, independente da orientação sexual e ou identidade de gênero, visto o número de casos de diagnóstico tardio entre homens heterossexuais foi显著mente maior, assim como, menos testagem anterior em comparação aos HSH.

Nosso serviço desde 2018 conseguiu adotar como protocolo, mesmo com todas as dificuldades inerentes ao SUS, a rápida introdução da TARV entre todos os admitidos.

As taxas da resistência transmitida na região são baixas, e não afetam as drogas utilizadas nas PEP e PrEP, mas o monitoramento continuo é recomendado.

Apesar do limitado número de casos estudados, o algoritmo proposto para identificação de casos de infecção recente, com informações da rotina admissional, sem custo adicional ao SUS, pela inclusão na ficha de notificação epidemiológica: i) da informação quanto a data do exame negativo para o HIV anterior, ii) sintomas de SRA no último ano e iii) contagem de CD4 e iv) carga viral no diagnóstico, sugere que este escore merece ser avaliado em outros cenários.

7. Referências Bibliográficas

- Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One.* 2009;4(3): e4724.
- Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, et al. Quebec Primary HIV Infection Study Group. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2007 Apr 1;195(7):951-9.
- Buchanan JG, Goldwater PN, Somerfield SD, Tobias MI. Mononucleosis-like-syndrome associated with acute AIDS retrovirus infection. *N Z Med J.* 1986 Jun 11; 99(803):405-7.
- Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981 Jul 3;30(25):305-8.
- Centers for Disease Control (CDC 1993). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA.* 1993 Feb 10; 269(6):729-30.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. 1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996 Aug 30;45(34):729-33.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2011). HIV surveillance—United States, 1981-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Jun 3; 60(21):689-93.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2014). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014 Apr 11; 63(RR-03):1-10. PubMed PMID: 24717910.
- Coelho LPO, Matsuda EM, Nogueira RS, de Moraes MJ, Jamal LF, Madruga JVR, Tancredi MV, de Leão ACQ, de Faria Romero Soldi G, de Macedo Brígido LF; MIHR workgroup. Prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance

and viral suppression among recently diagnosed adults in São Paulo, Brazil. Arch Virol. 2018 Dec 20.

Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. J Infect Dis. 2010 Oct 15;202 Suppl 2: S270-7.

Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2011 May 19; 364(20):1943-54.

Cohen MS, et al. g TR; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):830-9.

Colasanti J, Sumitani J, Mehta CC, Zhang Y, Nguyen ML, Del Rio C, Armstrong WS. Implementation of a Rapid Entry Program Decreases Time to Viral Suppression Among Vulnerable Persons Living with HIV in the Southern United States. Open Forum Infect Dis. 2018 Jun 28;5(6): ofy104.

De Caluwé JP, Dourov N, Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Stoffels G. Mononucleosis-like illness and lymphocytic meningitis as the clinical presentation of an acute HIV infection. Acta Clin Belg. 1987; 42(5):330-5.

Department of Health and Human Services (DHHS). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. (Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, acesso em 28/09/2018).

Diaz RS e Vázquez VS. Infecção pelo HIV e terapia antirretroviral em 2013. São Paulo: Permanyer Brasil Publicações; 2013.

Dijkstra M, de Bree GJ, Stolte IG, Davidovich U, Sanders EJ, Prins M, et al. Correction to: Development and validation of a risk score to assist screening for acute HIV-1 infection among men who have sex with men. BMC Infect Dis. 2017 Oct 24;17(1):691.

Elliott T, Sanders EJ, Doherty M, et al. Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-

exposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: a scoping review. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(12):e25419.

Farthing C, Gazzard B. Acute illnesses associated with HTLV-III seroconversion. *Lancet.* 1985 Apr 20;1(8434):935-6.

Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS.* 2003 Sep 5;17(13):1871-9.

Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immuno deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 865-867.

Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med.* 2003 Dec 11;349(24):2283-5.

Gallo R, Montagnier L. HIV's leading men. *IAVI Rep.* 2011 May-Jun; 15(3):13-4.

Grebe E, Welte A, Hall J, Keating SM, Facente SN, Marson K, et al., Infection Staging and Incidence Surveillance Applications of High Dynamic Range Diagnostic Immuno-Assay Platforms. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Dec 15;76(5):547-555.

Grebe E, Facente SN, Bingham J, Pilcher CD, Powrie A, Gerber J, et al. Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA). Interpreting HIV diagnostic histories into infection time estimates: analytical framework and online tool. *BMC Infect Dis.* 2019 Oct 26;19(1):894.

Guimarães PM, Ferreira JL, Coelho LP, Cavalcanti JS, Lopes GI, Matsuda EM et al. Transmitted drug resistance among recently diagnosed adults and children in São Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015 Mar 31.

Guy RJ, Breschkin AM, Keenan CM, Catton MG, Enriquez AM, Hellard ME. Improving HIV surveillance in Victoria: the role of the "detuned" enzyme immunoassay. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Apr 1;38(4):495-9.

Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. Nucleic Acids Symp Ser. 1999;95–98.

Hassan J, Moran J, Murphy G, Mason O, Connell J, De Gascun C. Discrimination between recent and non-recent HIV infections using routine diagnostic serological assays. Med Microbiol Immunol. 2019 Oct;208(5):693-702.

Hoenigl M, Graff-Zivin J, Little SJ. Costs per Diagnosis of Acute HIV Infection in Community-based Screening Strategies: A Comparative Analysis of Four Screening Algorithms. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):501-511.

Hofmann A, Hauser A, Zimmermann R, Santos-Hövener C, Bätzing-Feigenbaum J, Wildner S, et al. Surveillance of recent HIV infections among newly diagnosed HIV cases in Germany between 2008 and 2014. BMC Infect Dis. 2017 Jul 11;17(1):484.

Kassanjee R, Pilcher CD, Busch MP, Murphy G, Facente SN, Keating SM, et al. Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA). Viral load criteria and threshold optimization to improve HIV incidence assay characteristics. AIDS. 2016 Sep 24;30(15):2361-71.

Kerr L, Kendall C, Guimarães MDC, Salani Mota R, Veras MA, Dourado I, et al. HIV prevalence among men who have sex with men in Brazil: results of the 2nd national survey using respondent-driven sampling. Medicine (Baltimore). 2018 May;97(1S Suppl 1): S9-S15.

Kirkpatrick AR, Patel EU, Celum CL, Moore RD, Blankson JN, Mehta SH, Kirk GD, Margolick JB, Quinn TC, Eshleman SH, Laeyendecker O. Development and Evaluation of a Modified Fourth-Generation Human Immunodeficiency Virus Enzyme Immunoassay for Cross-Sectional Incidence Estimation in Clade B Populations. AIDS Res Hum Retroviruses. 2016 Aug;32(8):756-62.

Kouyos RD, von Wyl V, Yerly S, Böni J, Rieder P, Joos B, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Ambiguous nucleotide calls from population-based sequencing

of HIV-1 are a marker for viral diversity and the age of infection. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):532-9.

Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. HIV Med. 2004. Mar; 5(2):93-8.

Kroon EDMB, Phanuphak N, Shattock AJ, Fletcher JLK, Pinyakorn S, Chomchey N, et al. Acute HIV infection detection and immediate treatment estimated to reduce transmission by 89% among men who have sex with men in Bangkok. J Int AIDS Soc. 2017 Jun 28;20(1):21708.

Lundgren JD, et al. INSIGHT START Study Group, Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27; 373(9):795-807.

Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, editors Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. 7^a ed., Elsevier, Philadelphia, 2010. P. 2323-2335.

Marrazzo JM, Del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, et al.; International Antiviral Society-USA Panel. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014 Jul 23-30;312(4):390-409. Erratum in: JAMA. 2014 Jul 23-30;312(4):403. JAMA. 2014 Aug 13;312(6):652.

Marson KG, Marlin R, Pham P, Cohen SE, Jones D, Roemer M, et al. Real-world performance of the new US HIV testing algorithm in medical A19 settings. J Clin Virol. 2017 Jun; 91:73-78.

Masciotra S, Dobbs T, Candal D, Hanson D, Delaney K, Rudolph D, et al.: Antibody avidity-based assay for identifying recent HIV-1 infections based on Genetic Systems TM 1/2 plus O EIA. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 937. San Francisco, CA, February 16–19, 2010.

Matsuda EM, Coelho LPO, Soares FC, Vichessi DF, Chong AA, Campos, NC, et al. Diagnóstico de Infecção Aguda pelo HIV Prevenindo Transmissão por

Aleitamento Materno. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Infectologia, 2013, Fortaleza. Braz J Infec Dis.2013;17 Supl C:91123.

Matsuda, EM. Diagnóstico da infecção pelo HIV-1: proposta de um algoritmo para identificação de infecção aguda, 2015a. [Dissertação]. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2015.

Matsuda EM, Colpas DR, Campos NC, Coelho LP, Carmo AM, Brígido LF. Unrecognized HIV infection identified through RNA testing of pooled serum obtained during dengue outbreak in São Paulo, Brazil, poster na *21st International AIDS Conference* (AIDS, 2016), Durban, 18 a 22 de julho de 2016a.

Matsuda EM, Colpas DR, Campos NC, Coelho LP, Carmo AM, Brígido LF. Identificação de infecção aguda pelo HIV em amostras testadas para dengue durante surto epidêmico em 2015, Santo André, SP, Brasil, apresentação oral, 10º Congresso Paulista de Infectologia, Santos, 24 a 27 de agosto de 2016b.

Matsuda EM. Linha de cuidado, 2016c. Saúde do Adulto, do Idoso e do Homem. SECRETARIA DA SAÚDE DE SANTO ANDRÉ. Depto.de Assistência à Saúde PREFEITURA (disponível em <http://www.santoandre.sp.gov.br/pesquisa/ebooks/379368.PDF>, acesso em 01/02/2020).

Matsuda EM, Colpas DR, Campos NC, Coelho LP, Carmo AM, Brígido LF. Undiagnosed acute HIV infection identified through RNA testing of pooled serum samples obtained during a dengue outbreak in São Paulo, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2017a Jan-Feb;50(1):110-112.

Matsuda EM, Ahagon CM, Romero GF, Coelho LPO, Casemiro RC, Vichessi DF, et al. Infecção incidente pelo HIV - avaliação de 26 casos identificados na fase aguda em Santo André/SP, e-pôster oral, XX Congresso Brasileiro de Infectologia, Rio de Janeiro, 12 a 15 de setembro de 2017b.

Matsuda EM. Linha de cuidado HIV, 2017: Identificação da infecção pelo HIV-1 - cartilha para a Rede de Saúde de Santo André/Prefeitura de Santo André,

Secretaria da Saúde, Departamento de Atenção à Saúde, Coordenadoria de Especialidades, Programa DST AIDS; Santo André, 2017c). (disponível em: www.santoandre.sp.gov.br/biblioteca/pesquisa/arquivo.asp?file=386335.PDF

Matsuda EM, Coelho LPO, Ahagon CM, Campos IB, Brígido LFM. Immediate start of antiretroviral, why not? *Braz J Infect Dis.* 2018 May - Jun;22(3):250-251.

Matsuda EM, Coelho LPO, Ahagon CM, Romero GF, Cabral GB, Lopes GISL et al. Acute HIV infection among newly diagnosed patients in Santo André Aids Program, São Paulo, Brazil, poster, Conferência Internacional de AIDS (AIDS 2018), Amsterdã, 22 a 27 de julho de 2018a.

Matsuda EM, Coelho LPO, Ahagon CM, Silva VO, Colpas DR, Campos IB, Brígido LFM. Simple clinical and laboratory based score may identify HIV infection recency and subsidize HIV surveillance in low and middle-income countries (LMIC), Santo André/Brazil experience. EACS2019, disponível em: <http://services.y-congress.com/congress/Medias/2019/EACS2019/202/pdf/poster.pdf> (acesso em 02/12/2019).

Mayaphi SH, Martin DJ, Quinn TC, Laeyendecker O, Olorunju SA, Tintinger GR, et al. Detection of Acute and Early HIV-1 Infections in an HIV Hyper-Endemic Area with Limited Resources. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164943.

Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DIAHV/SVS/MS). Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, 2016 (última atualização 27/11/2018). (disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>, acesso em 30/07/2019).

Ministério da Saúde. História da AIDS | Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, (disponível em: <http://www.AIDS.gov.br/pagina/historia-da-AIDS>, acesso em 25/04/2015).

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. 48 p.: il. (disponível em <http://www.aids.gov.br/es/node/64313>, acesso em 25/06/2018).

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Prevenção Combinada do HIV/Bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Brasil, 2017b. (disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/search/content/preven%C3%A7ao%20combinada>, acesso em 18/01/2020). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI). Relatório de monitoramento clínico do HIV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI). – Brasília: Ministério da Saúde, Brasil 2019a. (disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/search/content/monitoramento%20clinico%202019>, acesso em 18/01/2020).

Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DIAHV/SVS/MS). Boletim Epidemiológico Especial. Ministério da Saúde Número Especial. Dez. 2019, Brasil 2019b. (disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>, acesso em 18/01/2020).

Moyo S, Wilkinson E, Novitsky V, Vandormael A, Gaseitsiwe S, Essex M, et al. Identifying Recent HIV Infections: From Serological assays to Genomics. *Viruses*. 2015 Oct 23;7(10):5508-24.

Mustanski B, Ryan DT, Newcomb ME, D'Aquila RT, Matson M. Very High HIV Incidence and Associated Risk Factors in a Longitudinal Cohort Study of Diverse Adolescent and Young Adult Men Who Have Sex with Men and Transgender Women. *AIDS Behav*. 2019 Dec 19.

Orchi N, Sias C, Vlassi C, Navarra A, Angeletti C, Puro V, et al. Temporal trend and characteristics of recent HIV-1 infections: application of an algorithm for the identification of recently acquired HIV-1 infections among newly diagnosed individuals over a 10-year period. *New Microbiol*. 2013 Oct;36(4):353-61.

Park SY, Love TMT, Kapoor S, Lee HY. HIITE: HIV-1 incidence and infection time estimator. *Bioinformatics*. 2018 Jun 15;34(12):2046-2052.

Patel P, Klausner JD, Bacon OM, Liska S, Taylor M, Gonzalez A, et al. Detection of acute HIV infections in high-risk patients in California. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 May; 42(1):75-9.

Piette AM, Tusseau F, Chapman A. Acute symptomatology in HIV virus primo-infection. 2 cases. *Presse Med*. 1987 Feb 28; 16(7):346-8. French.

Pilcher CD, Eron JJ Jr, Vemazza PL, Battegay M, Harr T, Yerly S, et al. Sexual transmission during the incubation period of primary HIV infection. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1713-4.

Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, Foust E, Wolf L, Williams D, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med*. 2005 May 5; 352(18):1873-83.

Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jan 1;74(1):44-51.

Powers KA, Miller WC, Pilcher CD, Mapanje C, Martinson FE, Fiscus SA, et.al.; Malawi UNC Project Acute HIV Study Team. Improved detection of acute HIV-1 infection in sub-Saharan Africa: development of a risk score algorithm. AIDS. 2007 Oct 18;21(16):2237-42.

Priddy FH, Pilcher CD, Moore RH, Tambe P, Park MN, Fiscus SA, et al. Detection of acute HIV infections in an urban HIV counseling and testing population in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Feb 1; 44(2):196-202.

Ragonnet-Cronin M, Aris-Brosou S, Joannis I, Merks H, Vallee D, Caminiti K, et al. 2012. Genetic diversity as a marker for timing infection in HIV-infected patients: evaluation of a 6-month window and comparison with BED. J. Infect. Dis. 206:756–764.

Ribeiro RM, Qin L, Chavez LL, Li D, Self SG, Perelson AS. Estimation of the initial viral growth rate and basic reproductive number during acute HIV-1 infection. J Virol. 2010 Jun;84(12):6096-102.

Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, et al. RV 217 Study Team. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. N Engl J Med. 2016 Jun 2;374(22):2120-30.

Robinson E, Moran J, O'Donnell K, Hassan J, Tuite H, Ennis O, et al. Integration of a recent infection testing algorithm into HIV surveillance in Ireland: improving HIV knowledge to target prevention. Epidemiol Infect. 2019 Jan;147: e136.

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 2019 May 2.

Rutstein SE, Ananworanich J, Fidler S, Johnson C, Sanders EJ, Sued O, et al. Clinical and public health implications of acute and early HIV detection and treatment: a scoping review. J Int AIDS Soc. 2017 Jun 28;20(1):1-13.

Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathog. 2013 Mar;9(3): e1003211.

Sanders EJ, Wahome E, Powers KA, Werner L, Fegan G, Lavreys L, et. al. Targeted screening of at-risk adults for acute HIV-1 infection in sub-Saharan Africa. AIDS. 2015 Dec;29 Suppl 3:S221-30.

São Paulo. Boletim Epidemiológico, CRT-PE-DST/AIDS/CVE, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2017. ANO XXXIV, Nº 1, junho de 2017. ISSN 1984-641x. (disponível em: http://saude.sp.gov.br/resources/crt/vig.epidemiologica/boletim-epidemiologico-crt/boletim_epidemiologico_2017.pdf, acesso em 30/07/2019).

Schlusser KE, Sharma S, de la Torre P, et al. Comparison of Self-report to Biomarkers of Recent HIV Infection: Findings from the START Trial. AIDS Behav. 2018;22(7):2277-2283.

Serhir B, Hamel D, Doualla-Bell F, Routy JP, Beaulac SN, Legault M, et al. Fauvel M, Tremblay C; Quebec Primary HIV infection study group. Performance of Bio-Rad and Limiting Antigen Avidity Assays in Detecting Recent HIV Infections Using the Quebec Primary HIV-1 Infection Cohort. PLoS One. 2016 May 25;11(5): e0156023.

Sempa JB, Welte A, Busch MP, Hall J, Hampton D, Facente SN, et al. Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA). Performance comparison of the Maxim and Sedia Limiting Antigen Avidity assays for HIV incidence surveillance. PLoS One. 2019 Jul 26;14(7):e0220345.

Sierra-Enguita R, Rodriguez C, Aguilera A, Gutierrez F, Eiros JM, Caballero E, et al. Spanish HIV Seroconverter Study Group. X4 tropic viruses are on the

rise in recent HIV-1 seroconverters in Spain. AIDS. 2014 Jul 17; 28(11):1603-9.

Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. Lancet Infect Dis. 2011 Jan;11(1):45-56.

TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):808-22.

U.S. Food and Drug Administration. Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo. (Disponível em: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/BloodDonorScreening/InfectiousDisease/ucm216291.htm>, acesso em 05/10/2018).

UNAIDS. 90–90–90. Ambitious treatment targets: writing the final chapter of the AIDS epidemic – a discussion paper. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014 ([http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90–90–90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90), acesso 21/09/2015).

UNAIDS. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019. Accountability for the global health sector strategies, 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.7). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

UNAIDS, 2019. Country factsheets. BRAZIL 2018. <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil>, acesso em 19/01/2020).

Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. J Infect Dis. 2005 May 1; 191(9):1403-9.

Zhang X, Zhong L, Romero-Severson E, Alam SJ, Henry CJ, Volz EM, et al. Episodic HIV risk behavior can greatly amplify HIV prevalence and the fraction of transmissions from acute HIV infection. *Stat Commun Infect Dis.* 2012 Nov 1; 4(1).

LINHA DE CUIDADO HIV - 2017

IDENTIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV-1

CARTILHA PARA A REDE DE SAÚDE DE SANTO ANDRÉ

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO À SAÚDE
COORDENADORIA DE ESPECIALIDADES
PROGRAMA DST AIDS
SECRETARIA DA SAÚDE
PREFEITURA DE SANTO ANDRÉ

Coordenadoria de Especialidades: Dr. Hermínio Cabral de Rezende Junior

Programa de DST/AIDS: Marcia Furquim de Campos

Secretaria da Saúde: Dra. Ana Paula Peña Dias

Prefeito: Paulo Serra

Linha de cuidado HIV, 2017: identificação da infecção pelo HIV-1: cartilha para a Rede de Saúde de Santo André / Prefeitura de Santo André, Secretaria da Saúde, Departamento de Atenção à Saúde, Coordenadoria de Especialidades, Programa DST AIDS; [pesquisadores responsáveis: Dra. Elaine Monteiro Matsuda, Dr. Luís Fernando de Macedo Brígido; coordenação e redação: Dra Elaine Monteiro Matsuda]. -- Santo André: PSA, 2017.

18p. : il.

"Parte desta linha de cuidado integra o projeto: Monitoramento da infecção pelo HIV-1: diagnóstico de infecção recente pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em doenças infecciosas onde o HIV agudo é diagnóstico diferencial."

1. Infecções por HIV – Diagnóstico – Protocolos médicos 2. Programa DST AIDS -Santo André (SP) 3. Serviços de saúde pública – Santo André (SP) – Protocolos médicos I. Santo André (SP). Prefeitura. Secretaria da Saúde II. Matsuda, Elaine Monteiro, *coord.* . III. Brígido, Luís Fernando de Macedo

CDD 616.079

PROJETO:

MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECCIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Comitê de Ética em Pesquisa:

CAAE: 39967314.5.0000.5484

Aprovado Data da Relatoria: 05/02/2015

Parecer consubstanciado do CEP 938.563

Pesquisadores responsáveis

Dra. Elaine Monteiro Matsuda - Programa DST/AIDS da Prefeitura de Santo André

Dr. Luís Fernando de Macedo Brígido - Centro de Virologia do Instituto Adolfo Lutz/SP

MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECCIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

CARTILHA PARA A REDE DE SAÚDE DE SANTO ANDRÉ – PARTE I

SIM É POSSÍVEL

Faça a sua parte

• • •

FIQUE SABENDO!

O diagnóstico é o primeiro passo nesta corrida pela vida.

A pessoa diagnosticada terá acesso ao tratamento.

A pessoa diagnosticada consciente da sua condição protegerá o seu parceiro.

A pessoa diagnosticada tratando torna-se um transmissor menos eficaz.

Todos juntos podemos por fim na epidemia de AIDS.

Todos juntos lutaremos por um mundo sem preconceitos.



SUMÁRIO – PARTE I

APRESENTAÇÃO.....	04
ENTENDENDO A INFECÇÃO PELO HIV.....	05
POR QUE É IMPORTANTE DIAGNOSTICAR O HIV AGUDO?.....	07
POR QUE É IMPORTANTE DIAGNOSTICAR O HIV?.....	08
ACONSELHAMENTO.....	09
EXAMES DIAGNÓSTICOS - HIV.....	10
REFERÊNCIAS.....	11

SUMÁRIO – PARTE II

ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV.....	15
INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DE SOROLOGIA/TRD HIV	15
PROCEDIMENTOS PARA SOLICITAÇÃO DE CARGA VIRAL HIV (SUSPEITA DE AGUDO)	16
PROCEDIMENTOS PARA ENCAMINHAMENTO DAS AMOSTRAS	16
COMO ENCAMINHAR CASOS DIAGNOSTICADOS (SOROLOGIA/TRD POSITIVO)	17
COMO TER ACESSO AO RESULTADO DA CARGA VIRAL HIV	17
GESTANTES	17
CONTATOS	18

LISTA DE ANEXOS

- ANEXO 1_Algoritmo diagnóstico
- ANEXO 2_Formulario 4 - Santo André CV HIV AGUDO (impresso que justifica a solicitação do exame)
- ANEXO 3_BPA I Carga viral (impresso oficial para solicitação de carga viral HIV)
- ANEXO 4_TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- ANEXO 5_NOTA INFORMATIVA CONJUNTA 1_2017 - Diagnóstico diferencial de exantema febril/arboviroses em Gestantes
- ANEXO 6a_anexo da NOTA INFORMATIVA CONJUNTA 1_2017
- ANEXO 6b_Fluxograma- Gestante com exantema com suspeita de zika, chikungunya e dengue
- ANEXO 6c_Fluxograma- Gestante com exantema e ou suspeita de zika e dengue
- ANEXO 6d_Fluxograma- Gestante SEM exantema com suspeita de chikungunya e dengue

APRESENTAÇÃO

Diferentes modelos matemáticos sugerem que o tratamento universal de todos os portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com antirretrovirais (“coquetel”) pode levar ao controle e eventual eliminação da epidemia de AIDS. Aumentar o diagnóstico da infecção é a primeira etapa para controlar a epidemia. É o primeiro 90, da ousada meta da UNAIDS 90-90-90, na qual, se diagnosticarmos 90% da população infectada, tratarmos 90% destes e alcançarmos a sucesso do tratamento (não detecção de vírus no sangue) em 90%, reduziremos o número anual de novas infecções pelo HIV em mais de 75%, pondo fim à epidemia.

No Brasil, apesar do acesso ao tratamento gratuito desde o final da década de noventa e de uma política de tratamento de todo infectado desde 2013, o número estimado de infectados tem aumentado (UNAIDS, 2016). Neste momento da epidemia, em que pacientes com infecção adquirida há muito tempo (infecção crônica) em tratamento seriam transmissores menos eficientes, podemos supor que pacientes recém infectados (agudos) assumem importância ainda maior na manutenção da epidemia.

OBJETIVO

• • •

O objetivo deste projeto é promover pela rede de saúde a identificação de indivíduos com infecção pelo HIV-1.

- Através do oferecimento testagem sorológica (Teste rápido ou convencional), na pesquisa de anticorpos (defesa).

- Na indicação de coleta de exame que identifica o HIV, nos casos suspeitos de infecção aguda, na qual os testes sorológicos ainda estão negativos.

90-90-90

Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS

90%

diagnosticados

90%

em tratamento

90%

com supressão viral



73% DE TODAS AS PESSOAS VIVENDO COM HIV TERÃO SUPRESSÃO VIRAL

ENTENDENDO A INFECÇÃO PELO HIV

Ao ser exposto ao HIV o indivíduo tenta se defender, caso esta tentativa não tenha êxito, ocorre a infecção (contaminação).

Na primeira semana após a infecção nenhum método laboratorial consegue identificar o HIV (*fase de eclipse*). A partir da primeira semana o vírus pode ser identificado no sangue circulante (viremia) por um exame chamado de carga viral. A linha no gráfico que parece uma montanha, mostra o aumento da viremia nas primeiras semanas após a infecção (*fase aguda*), fase em que as defesas (anticorpos) ainda não podem ser detectados pelos testes sorológicos, como o Teste rápido (TRD).

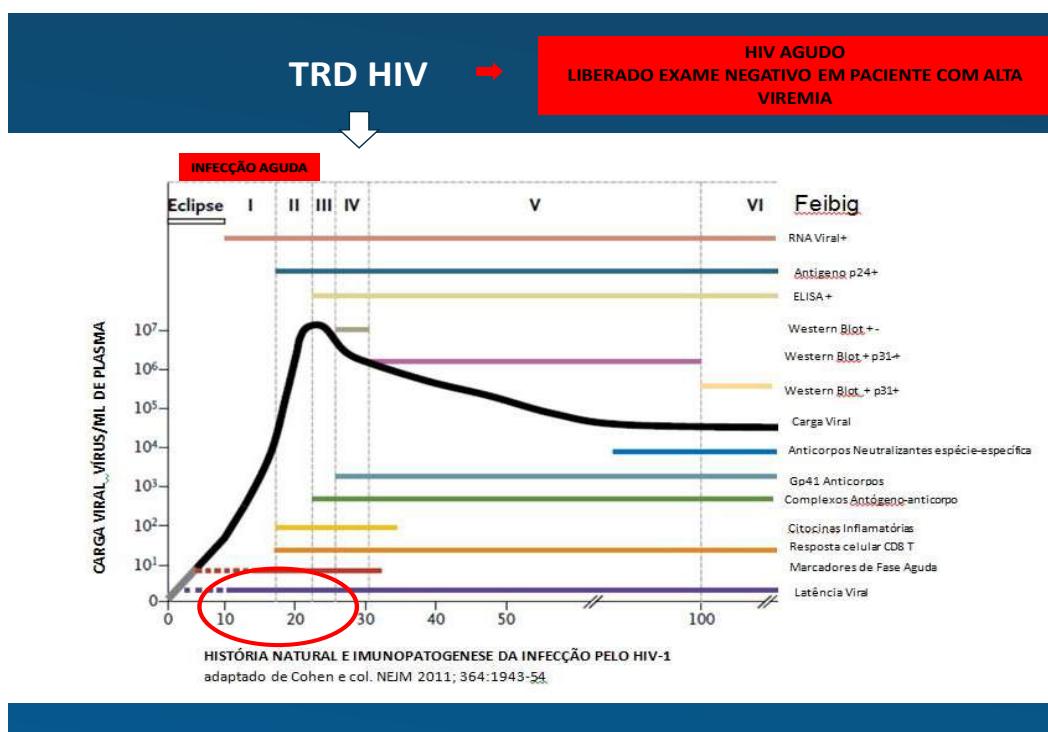
Acredita-se que imediatamente antes do pico da carga viral (ponto mais alto da montanha), ocorram em alguns casos a **Síndrome Retroviral Aguda (SRA)**, (assim chamada por ser o vírus, um retrovírus, pois faz a transcrição reversa do RNA em DNA). Esses conjunto de sinais e sintomas (SRA) associados à relação sexual desprotegida (exposição de

risco) nas seis semanas anteriores, nos faz suspeitar que o indivíduo esteja na fase aguda da infecção pelo HIV.

Lembre que o TRD possivelmente identificará casos, ou seja, será positivo, a partir de 30 dias da infecção. Este período de tempo entre a infecção e a detecção dos anticorpos chamamos de **Janela imunológica**.

SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA

São um conjunto de sinais e sintomas, é o quadro clínico apresentado pelo paciente em decorrência da infecção recém-adquirida pelo HIV, ocorre cerca de 2 a 6 semanas após a exposição, podendo ser antes ou um pouco depois, com duração muito variável, variando de poucos dias a semanas (Pilcher et al., 2001). Os sintomas de infecção aguda ocorrem imediatamente antes do pico de carga viral (Melin et al., 2016).



ENTENDENDO A INFECÇÃO PELO HIV

INFECÇÃO AGUDA

Indivíduos na fase aguda são aqueles recém infectados (agudos), que contraíram a infecção há poucos dias e que apresentam vírus numa grande quantidade, sendo que estes vírus “jovens” tem características associadas a um maior potencial para transmissão do que vírus de pacientes com infecção antiga (pacientes crônicos).

Como dito anteriormente, nesta fase inicial (aguda) os testes rápidos e de sangue convencional que identificam anticorpos (sorologias) ainda podem não estar positivos, pois eles buscam por anticorpos de defesa, que somente estarão em quantidades suficientes para serem detectados para positivar os exames sorológicos após cerca de 1 mês.

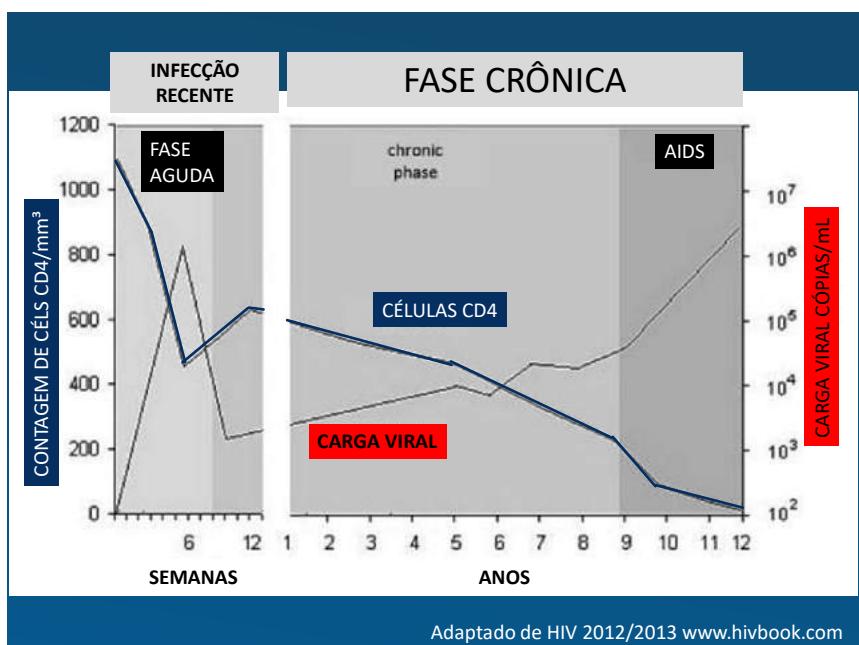
Deste modo, fica claro a dificuldade de se diagnosticar pacientes com infecção aguda pelo HIV, em janela imunológica e oportunidades de diagnóstico podem ser perdidas.

INFECÇÃO RECENTE

Definida como os primeiros seis meses pós a infecção e inclui a fase aguda.

INFECÇÃO CRÔNICA

Após a fase recente/aguda segue-se a infecção crônica, na qual o indivíduo permanece sem sintomas por um período variável de tempo, até que as suas defesas (células CD4) diminuam e a AIDS se manifeste.



DIFERENÇA ENTRE DIZER QUE O PACIENTE É SOROPositivo PARA O HIV E AIDS

SOROPositivo PARA O HIV: indivíduo portador do vírus HIV que nunca teve doença definidora de AIDS, ou seja, doenças oportunistas como: Candidíase (sapinho), pneumocistose pulmonar (pneumonia grave causada pelo *Pneumocystis*), neurotoxoplasmose (infecção do cérebro por toxoplasma), entre outras.

AIDS: ao contrário do portador do HIV, o indivíduo com AIDS apresentou em algum momento da vida doença oportunistica

POR QUE É IMPORTANTE DIAGNOSTICAR O HIV AGUDO?

PORQUE IDENTIFICA PESSOAS ALTAMENTE TRANSMISSORAS

•••

Identificar os casos de infecção recente, sobretudo de infecção aguda deveria ser prioridade, principalmente em gestantes e mulheres amamentando, visto que a chance de contraír a infecção pelo HIV é maior nessas mulheres por fatores hormonais e comportamentais, pois o uso do preservativo como método anticoncepcional não se justifica. Soma-se ainda as evidências de que a transmissão do HIV intra-útero e durante o aleitamento pode ser maior entre as mulheres durante a infecção aguda (Marinda et al., 2011; Drake et al.,

PORQUE BENEFICIA O PACIENTE: limita a inflamação, a destruição da imunidade e os reservatórios

A introdução precoce do tratamento antirretroviral, ainda na fase aguda, baixa rapidamente a elevada quantidade de vírus circulantes, diminui o processo inflamatório e a quantidade desses vírus nos reservatórios, que são locais em que os vírus se “escondem”. Nesses reservatórios, os vírus não podem ser destruídos pelos medicamentos antirretrovirais e acredita-se ser esse o grande fator limitante para a cura do HIV, haja visto a incapacidade dos tratamentos atuais agirem nesses vírus que estão protegidos nesses reservatórios (Crowell et al., 2016).

Estes indivíduos com infecção aguda possivelmente contribuem de forma desproporcional para a transmissão do HIV (Wawer et al., 2005; Brenner et al., 2007).

A introdução precoce do tratamento preservar a imunidade inata, a função das células do sistema imunológico como linfócitos T e B, além de favorecer a restauração imune (Sáez-Cirión et al., 2013; Li and Ghandi, 2014).

POR QUE É IMPORTANTE DIAGNOSTICAR O HIV?

PORQUE O TRATAMENTO EM QUALQUER FASE PREVINE A TRANSMISSÃO.

A implementação do tratamento com prevenção (*Treatment as Prevention - TasP*) tem sido reconhecida como uma das mais importantes medidas de saúde pública para o controle da transmissão do HIV (Montaner et al., 2010; Cohen et al., 2011b; Hull et al., 2014).

PORQUE O TRATAMENTO TARDIO POEM EM RISCO A VIDA

Num recente levantamento entre pacientes admitidos no ARMI entre 2012 e 2014, seis pacientes morreram de AIDS logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV. Todos tiveram vários atendimentos na rede de saúde sem que o diagnóstico fosse feito e tivessem a chance de tratamento (Matsuda, 2015).

O teste para o HIV é recomendado pelo menos uma vez na vida para todos os adultos e adolescentes, devendo ser repetido para os que estão em maior risco de contrair o HIV. Os médicos devem estar alertas para a possibilidade de infecção aguda pelo HIV e prontamente prosseguir os testes de diagnóstico (Marrazzo et al., 2014).

SIM É POSSÍVEL

Rapaz procura o CTA após 3 semanas de rompimento de preservativo, apresenta febre, mal-estar, diarreia, dor no corpo e de garganta. Várias idas ao pronto socorro com suspeita de dengue (exame de sangue com plaquetas baixas)

No CTA: TRD não reagente com Síndrome Retroviral Aguda? Colhe carga viral HIV, resultado em dois dias ACIMA DE 10 MILHÕES DE CÓPIAS/ML, numa sexta-feira às 15:40h. Segunda é convocado:

**INICIA TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL COM
TRD AINDA NÃO REAGENTE – MARÇO/2017**

ACONSELHAMENTO

ETAPA OBRIGATÓRIA NA ABORDAGEM PARA O OFERECIMENTO DO TESTE DIAGNÓSTICO

Relembrando a Capacitação de TRD, os itens a seguir norteiam nossa atuação em aconselhamento:

1. Dedique uns minutos ao paciente
2. Atente para a comunicação verbal e não verbal
3. Lembre-se que uma coisa dita não quer dizer que tenha sido ouvida e compreendida
4. Avalie as estratégias de enfrentamento. Seja realista sem acabar com a esperança
5. Avalie o que e quanto o usuário quer saber
6. Respeite a autonomia, os valores e as prioridades de cada pessoa
7. Encoraje a expressão dos sentimentos, reconheça e valide o sofrimento
8. Não faça comparações, juízos de valores, nem minimize as perdas
9. Atente para as dificuldades enfrentadas pela mulher na relação de gênero (negociação do uso de preservativo, violência física, psicológica e sexual)

10. Explicar a necessidade e a importância das etapas para o diagnóstico pode facilitar a construção de vínculos
11. Se TRD-HIV positivo, tente uma abordagem que valorize a importância do diagnóstico, pois este possibilitará o tratamento e a manutenção da saúde
12. Reforce a necessidade do comparecimento ao ARMI para tratamento
13. Caso o TRD-HIV for negativo e a carga viral colhida por suspeita de HIV agudo, valorize a importância da correta indicação de um número de telefone na qual o testado possa ser facilmente encontrado.
14. Caso o paciente não possua um telefone ou não seja contatado por nós, solicite que compareça ao CTA do ARMI após três dias úteis da coleta
15. Oriente ao paciente com um TRD negativo, mas com suspeita de HIV agudo, a importância da abstinência sexual até o resultado da carga viral. Pois a possibilidade de elevadíssima quantidade de vírus deve ser considerada, assim como o risco de rotura de preservativo, neste modo, mesmo o sexo com proteção deve ser evitado
16. Lembre-se que mesmo que a infecção pelo HIV possa ser descartada, este é mais um momento na qual orientações de prevenção podem ser feitas
17. O aconselhamento é um processo de escuta de perguntas e sentimentos

"Transmitir más notícias é uma especialidade, o compartilhamento da dor e do sofrimento requer tempo, sintonia e privacidade"
(Kovács, 2006)

EXAMES DIAGNÓSTICOS - HIV

SOROLÓGICOS

• • •

Os testes sorológicos baseiam-se na detecção de anticorpos e/ou抗原os do HIV. Como os anticorpos maternos passam via placenta para o bebê e podem persistir até os 18 meses de idade, estes não devem ser realizados para o diagnóstico de crianças menores de 18 meses, sendo necessária a realização de testes moleculares, como a quantificação do RNA viral (carga viral). Os testes sorológicos utilizados no diagnóstico da infecção pelo HIV podem ser convencionais, que dependem de suporte de um laboratório (Elisa, imunofluorescência indireta, western blot) ou rápido, realizados sem necessidade de um laboratório.

TRD – Teste Rápido Diagnóstico

São testes que permitem a detecção de anticorpos anti-HIV, com resultado visualizado em cerca de 20-30 minutos após a coleta da amostra. Os testes rápidos são utilizados na presença do paciente. São denominados de TRD1 e TRD2, de acordo com o teste eleito na ocasião para ser o preferencial a ser realizado (TRD1) e o segundo de caráter confirmatório (TRD2).

Lembrando que:

- O TRD1 deve ser de fabricante diferente do TRD2.
- O teste pode ser feito por punção digital ou punção venosa em tubo com anticoagulante.
- Se o teste for inválido deve-se repetir e utilizar um conjunto diagnóstico do mesmo fabricante, preferencialmente de lote de fabricação diferente.
- Se o TRD1 for positivo e o TRD2 for negativo, discordantes, devem ser repetidos ambos os testes, em nova amostra de sangue.

Persistindo a discordância, deve ser solicitada carga viral. Atentar que no período de janela imunológica (fase do HIV agudo), um teste pode ser positivo e o outro negativo.

- Se aparecer uma linha fraca no T do teste, e uma forte ou fraca no C de controle, considere o teste como reagente/positivo. Confirme com outra marca, conforme fluxo de diagnóstico.
- Alguns testes diferenciam o HIV-1 do HIV-2. Casos de HIV-2 são raríssimos no Brasil. Caso o teste seja positivo/reagente para HIV-2, entre em contato com o ARMI.

MOLECULARES

CARGA VIRAL

• • •

Exame que conta a quantidade de vírus presente em uma certa quantidade de sangue, pode ser detectada a partir de uma semana da aquisição da infecção, deste modo permite o diagnóstico mais precoce do que os métodos sorológicos.

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília, 2014a. Disponível em:
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55939/08_05_2014_protocolo_pediatrico_pdf_36225.pdf (Acesso em 08/06/2015).

Brauer M, De Villiers JC, Mayaphi SH. Evaluation of the Determine™ fourth generation HIV rapid assay. J Virol Methods 2013; 189: 180±183.

Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, et al. Quebec Primary HIV Infection Study Group. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. J Infect Dis. 2007 Apr 1;195(7):951-9.

Cohen, MS; Chen, YQ; McCauley, M; Gamble, T, Hosseiniipour, MC; Kumarasamy, N. et al. Prevention of HIV-1

Infection with Early Antiretroviral Therapy. N. Engl. J. Med., 2011b; 365: 493-505.

Crowell TA, Fletcher JL, Sereti I, Pinyakorn S, Dewar R, Krebs SJ, et al., RV254/SEARCH010 Study Group. Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. J Int AIDS Soc. 2016 Sep 15;19(1):21163.

Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2014 Feb 25; 11(2).

Fazito-Rezende, E. L. L.; Vasconcelos, A. M. N.; Pereira, M. G. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. Braz. J. Infect. Dis. 2010; 14 (6):558-563.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Downloaded from
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 8/17/2016.

Hull M, Lange J, Montaner JS. Treatment as prevention--where next? Curr HIV/AIDS Rep. 2014 Dec; 11(4):496-504.

Humphrey JH, Marinda E, Mutasa K, Moulton LH, Iff PJ, Ntozini R, et al. ZVITAMBO study group. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: prospective cohort study. BMJ. 2010 Dec 22;341:c6580.

Li JZ, Gandhi RT. The sooner, the better: more evidence that early antiretroviral therapy lowers viral reservoirs in HIV-infected infants. J Infect Dis. 2014 Nov 15; 210(10):1519-22.

Marinda ET, Moulton LH, Humphrey JH, Hargrove JW, Ntozini R, Mutasa K, et al. In utero and intra-partum HIV-1 transmission and acute HIV-1 infection during pregnancy: using the BED capture enzyme-immunoassay as a surrogate marker for acute infection. Int J Epidemiol. 2011 Aug; 40(4):945-54.

REFERÊNCIAS

Marins, J. R. P.; Jamal, L. F.; Chen, S. Y.; Barros, M. B.; Hudes, E. S.; Barbosa-Jr, A.; Chequer, P.; Teixeira, P. R.; Hearst, N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. AIDS, [S.I.], v. 17, p. 1675-1682, 2003.

Marrazzo JM, Del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, et al.; International Antiviral Society-USA Panel. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014 Jul 23-30;312(4):390-409. Erratum in: *JAMA*. 2014 Jul 23-30;312(4):403. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):652.

Matida, L. H.; Ramos-Jr, A. N.; Marques, H. H. S.; Della Negra, M.; Succi, R. C. M.; Hearst, N. Ampliação da sobrevivência de crianças com AIDS: uma resposta brasileira sustentável. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS DST, Brasília, Ano V, n. 1, 2008.

Matsuda EM, Coelho LPO, Soares FC, Vichessi DF, Chong AA, Campos, NC, et al. Diagnóstico de Infecção Aguda pelo HIV Prevenindo Transmissão por Aleitamento Materno. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Infectologia, 2013, Fortaleza. *Braz J Infec Dis.* 2013;17 Supl C:91123.

Matsuda, Elaine Monteiro. Diagnóstico da infecção pelo HIV-1: proposta de um algoritmo para identificação de infecção aguda / Elaine Monteiro Matsuda. – 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2015.

Matsuda EM, Colpas DR, Campos NC, Coelho LP, Carmo AM, Brígido LF. Undiagnosed acute HIV infection identified through RNA testing of pooled serum samples obtained during a dengue outbreak in São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Jan-Feb;50(1):110-112.

Montaner, J. S. G.; Lima, V. D.; Barrios, R.; Yip, B.; Wood, E.; Kerr, T. et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet Infect. Dis.*, [S.I.], v. 376, p. 532-39, 2010.

Patel P, Klausner JD, Bacon OM, Liska S, Taylor M, Gonzalez A, et al. Detection of acute HIV infections in high-risk patients in California. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 May; 42(1):75-9.

Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, Foust E, Wolf L, Williams D, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med.* 2005 May 5; 352(18):1873-83.

Priddy FH, Pilcher CD, Moore RH, Tambe P, Park MN, Fiscus SA, et al. Detection of acute HIV infections in an urban HIV counseling and testing population in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Feb 1; 44(2):196-202.

REFERÊNCIAS

Powers KA, Ghani AC,
Miller WC, Hoffman IF,
Pettifor AE, Kamanga G, et
al. The role of acute and early
HIV infection in the spread
of HIV and implications for
transmission prevention
strategies in Lilongwe,
Malawi: a modelling study.
Lancet. 2011 Jul 16;
378(9787):256-68.

Robb ML, Eller LA, Kibuuka
H, Rono K, Maganga L,
Nitayaphan S, et al., RV 217
Study Team.. Prospective
Study of Acute HIV-1
Infection in Adults in East
Africa and Thailand. *N Engl*
J Med. 2016 Jun
2;374(22):2120-30.

Sáez-Cirión A, Bacchus C,
Hocqueloux L, Avettand-
Fenoel V, Girault I, Lecuroux
C, et al. ANRS VISCONTI
Study Group. Post-treatment
HIV-1 controllers with a
long-term virological
remission after the
interruption of early initiated
antiretroviral therapy ANRS
VISCONTI Study. *PLoS*
Pathog. 2013 Mar;9(3):
e1003211.

UNAIDS. 90–90–90.
Ambitious treatment targets:
writing the final chapter of
the AIDS epidemic – a
discussion paper. Geneva:

Joint United Nations
Programme on HIV/AIDS;
2014
(<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>, acessado
21 de setembro 2015).

Wawer MJ, Gray RH,
Sewankambo NK, Serwadda
D, Li X, Laeyendecker O,
Kiwanuka N, et al. Rates of
HIV-1 transmission per coital
act, by stage of HIV-1
infection, in Rakai, Uganda. *J*
Infect Dis. 2005 May 1;
191(9):1403-9.

MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1

CARTILHA PARA A REDE DE SAÚDE DE SANTO ANDRÉ – PARTE II

ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV

O anexo 1 apresenta o algoritmo para o diagnóstico da infecção pelo HIV, a partir do aconselhamento realizado por qualquer profissional de saúde. O teste rápido diagnóstico não necessita de pedido médico e pode ser somente realizado pelos profissionais autorizados pelo Programa DST/AIDS mediante capacitação e certificação.



INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DE SOROLOGIA/TRD

Tabela para auxiliá-lo na interpretação e encaminhamento nos casos de TRD negativo ou discordante, de acordo com o tempo da exposição de risco, uso de profilaxia antirretroviral e sintomatologia.

EXAME ATUAL HIV NEGATIVO						
ÚLTIMA EXPOSIÇÃO HIV	USANDO PREP OU PEP	SINTOMAS		CLASSIFICAÇÃO	CONDUTA	RETORNO
		RETROVIRAL AGUDA	RELACIONADOS AIDS/IO			
< 30DIAS	SIM OU NÃO	NÃO	NÃO	INDEFINIDO	REPETIR HIV	UBS
< 30DIAS	SIM OU NÃO	SIM	NÃO	POSSIBILIDADE HIV AGUDO	CARGA VIRAL BPA/FORMULARIO 4 TCLE	CTA OU UBS*
>30 DIAS	NÃO	SIM OU NÃO	NÃO	DESCARTADO HIV	ACONSELHAMENTO	
> 30DIAS	SIM	SIM	NÃO	POSSIBILIDADE HIV AGUDO	CARGA VIRAL BPA/FORMULARIO 4 TCLE	CTA
30 DIAS A 4 MESES	SIM	NÃO	NÃO	INDEFINIDO	REPETIR HIV	CTA
>4 MESES	SIM OU NÃO	SIM OU NÃO	NÃO	DESCARTADO HIV	ACONSELHAMENTO	

Abreviaturas: PREP: profilaxia pré exposição; PEP: profilaxia pós exposição; IO: infecção oportunista (Candidíase oral ou esofagiana, neurotoxoplasmose, penumocistose; NE: não executado; *Retorno para resultado de exame após 3 dias úteis da coleta até 7 dias no CTA/ARMI para amostras colhidas na rede de urgência e emergência, ou na UBS para amostras colhidas na UBS

ALÉM DAS SITUAÇÕES DESCritas NA TABELA ACIMA ENCaminhar:

- AO CTA: todo paciente com exame discordante/indeterminado ou suspeita HIV-2
- AO ARMI: todo paciente com exame de HIV positivo

PROCEDIMENTOS PARA SOLICITAÇÃO DE CARGA VIRAL HIV (SUSPEITA DE AGUDO)

Nos casos com TRD discordante ou TRD negativo na suspeita de infecção aguda pelo HIV, a carga viral deve ser solicitada através do preenchimento dos seguintes documentos:

Como solicitar CARGA VIRAL

Suspeita de HIV agudo

TRD HIV negativo ou
discordante

• • •

Formulário 4

BPA-I

TCLE

- **FORMULÁRIO 4:** Reforce com o paciente a importância de fornecer um número de telefone em que ele possa ser encontrado, pois caso seja confirmado a infecção aguda pelo HIV, quanto antes ele iniciar a medicação melhor. Lembre-se de verificar e anotar os sinais e sintomas apresentados, pois caso seja negativo para o HIV, avaliaremos que outros exames podem ser feitos. Não deixe de identificar de maneira legível o nome do responsável pelo preenchimento deste formulário, preferencialmente, mas não obrigatoriamente deve ser um médico (anexo 2)
- **BPA-I** formulário específico padrão de solicitação de carga viral do HIV, não deixe de preencher a data da coleta, não é obrigatório assinatura e carimbo médico, deixar este campo em branco (campo 43). Assinale no campo 31: rastreamento do HIV (anexo 3)
- **Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)** ofereça ao paciente a inclusão no projeto de pesquisa, deixando bem claro os termos do TCLE, na qual a participação é voluntária, e de que serão realizados exames buscando a causa dos sintomas, inclusive o HIV. Lembre-se de entregar uma via ao paciente (anexo 4).

PROCEDIMENTOS PARA ENCAMINHAMENTO DAS AMOSTRAS

Amostras devem ser colhidas em dois tubos roxos, acondicionadas em saco plástico individualizados da rotina, com os impressos (Formulário 4/BPA/TCLE) grampeados neste saco, mantidas refrigeradas e encaminhadas:

- Se colhidas na **Rede de Urgência/Emergência** devem ser encaminhadas ao laboratório do Centro Hospitalar do Município de Santo André (CHMSA). Enviar e-mail para hiv.monitoramento@gmail.com informando que amostra foi encaminhado
- Se colhidas na **Rede Básica de Saúde** devem ser encaminhadas juntamente com as amostras da rotina do laboratório terceirizado.
 - Amostra colhida fora da rotina, por ex. quinta após a rotina ou sexta, poderá ser contatada a vigilância epidemiológica para verificar-se a possibilidade da busca desta amostra.
 - Enviar e-mail para hiv.monitoramento@gmail.com informando que amostra foi encaminhado.
 - Caso haja possibilidade de refrigeração, a amostra de sangue em tubo roxo pode ser enviada na rotina do dia seguinte (pode ser mantida refrigerada por um período preferencialmente inferior a 24h), períodos maiores, poderão ser considerados caso não se tenha a segurança que o paciente retornará para coleta, sobretudo em gestantes (ver anexo 5 e 6).

COMO ENCAMINHAR CASOS DIAGNOSTICADOS (SOROLOGIA/TRD POSITIVO)

Todo paciente com resultado de sorologia/TRD positivo deve ser encaminhado ao ARMI. Orientar o paciente a levar o resultado de exame, documento com foto, número do cartão SUS e o encaminhamento do profissional de saúde, ESCREVER EM RECEITUARIO O MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO AO ARMI.

Enviar e-mail para hiv.monitoramento@gmail.com para informar que o paciente foi encaminhado. Deste modo, podemos monitorar se o paciente chegou ao ARMI e responder com resultado da carga viral HIV. Não deixe de informar no e-mail o telefone do paciente para convocação se necessário.

COMO TER ACESSO AO RESULTADO DA CARGA VIRAL HIV

Pacientes na qual o resultado da carga viral for positiva (caso de HIV agudo confirmado) serão convocados por telefone, em caráter de urgência, assim que o resultado do exame estiver disponível. Certifique-se que o paciente está ciente que tem exame em andamento.

- Paciente que colher exame na **Rede Básica de Saúde** e não convocado pelo ARMI, deve ser orientado a retornar a UBS para resultado do exame, entre três dias úteis e no máximo 7 dias. Este prazo máximo visa garantir o acesso rápido a exame positivo, caso o ARMI não tenha conseguido convoca-lo.
- Paciente que colher exame na **Rede de Urgência/Emergência** e não convocado pelo ARMI, deve ser orientado a comparecer ao CTA/ARMI para resultado do exame, entre três dias úteis e no máximo 7 dias.

Assim reforçamos que, paciente com suspeita de HIV agudo com amostra colhida na UBS, deve retornar na UBS para receber o resultado do exame e da Rede de Urgência e Emergência deve retornar no CTA/ARMI, após o terceiro dia útil da coleta da amostra de carga viral (preferencialmente não passar de 7 dias). A unidade básica poderá solicitar o resultado do exame pelo e-mail institucional da encarregada endereçado ao e-mail hiv.monitoramento@gmail.com. Resultados positivos não serão encaminhados por e-mail, respeitando o sigilo, o e-mail será respondido como “paciente admitido no ARMI” após convocação.

GESTANTES

Gestantes com suspeita de HIV serão testadas de acordo com a sintomatologia para arboviroses e outras infecções virais. Nos anexos 6 e 7 está a NOTA INFORMATIVA CONJUNTA N. 1/2017 DAE_Prog_DST/AIDS/DVS/DRAUE/DAB/HM, destaca-se a coleta de urina além de amostras de sangue. Todo material colhido deverá ser encaminhado devidamente identificado em saco plástico separado dos exames de rotina.

CONTATOS

- DÚVIDAS SEM URGÊNCIA DE RESPOSTA, RESULTADO DE EXAMES:

Enviar e-mail para: hiv.monitoramento@gmail.com

- DÚVIDAS SOBRE A EXECUÇÃO DO TRD:

CTA pelo telefone: 4427-6110

- DÚVIDAS SOBRE COMO ENCAMINHAR O PACIENTE OU AMOSTRAS:

Farmacêutico Eduardo ou Enfermeira Elis: 4979-4424 ou Cris, Cintia ou Iolanda: 4427-6110

- PARA SOLICITAR TRANSPORTE PARA AMOSTRA COLHIDA NAS UBS FORA DA ROTINA DO LABORATÓRIO TERCEIRIZADO:

Vigilância Epidemiológica pelos telefones: 4433-3127 ou 4433-3128

- ENDEREÇO DO ARMI/CTA PARA ENCAMINHAMENTO CONFORME TABELA PÁGINA 03:

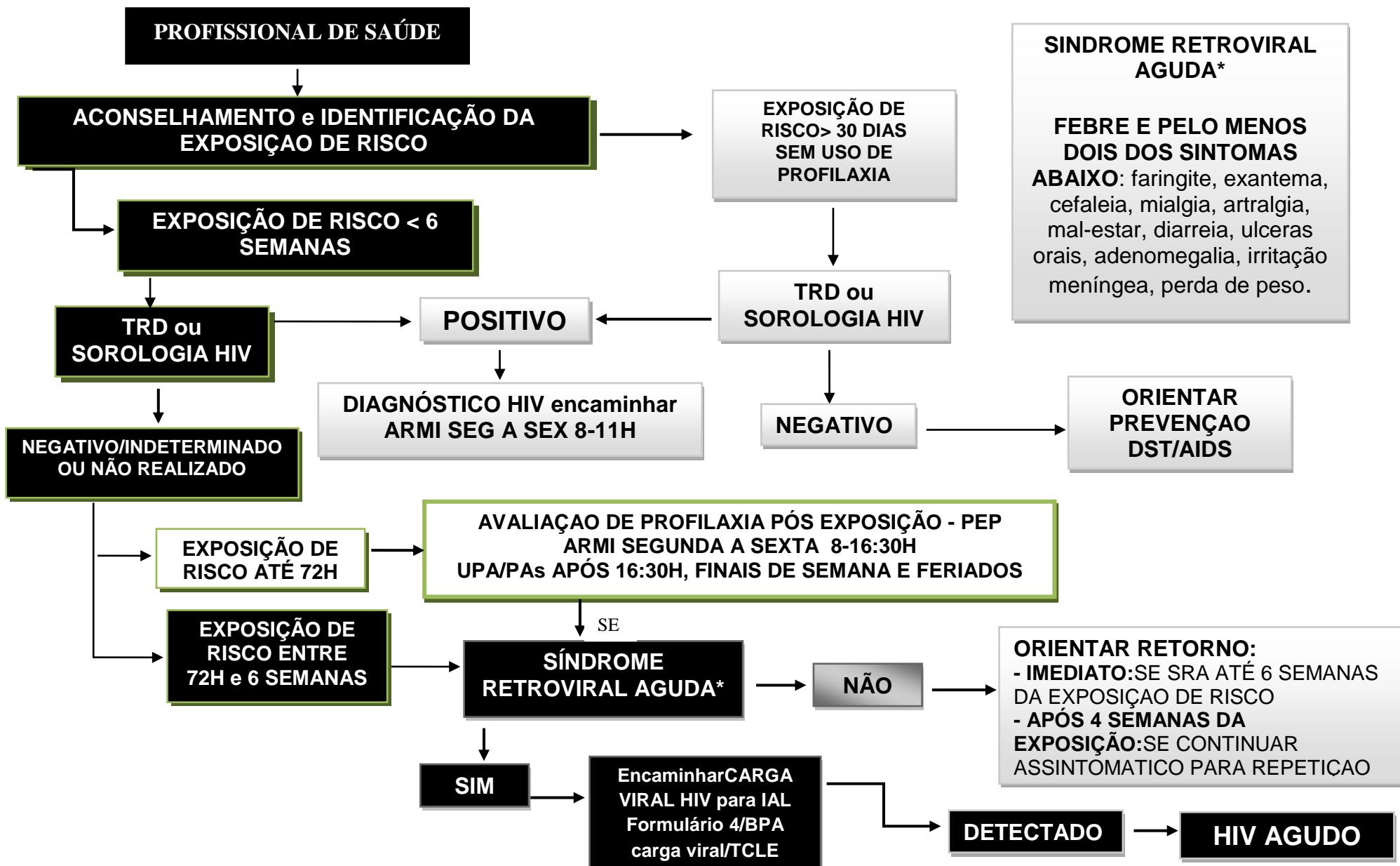
CTA/ARMI: RUA SILVEIRAS, 73 – VILA GUIOMAR – SANTO ANDRÉ

Horário de funcionamento do CTA: de segunda à sexta das 8 às 11 e das 13 às 15 horas (Não funciona de quarta a tarde)

Período de admissão do ARMI: Preferencialmente de segunda a sexta das 8 às 11 horas

CASOS CONFIRMADOS OU NÃO DE INFECÇÃO PELO
HIV, NAS SITUAÇÕES PREVISTAS NA TABELA DO
ANEXO 3, DEVEM SER ORIENTADOS A COMPARECER
NO ARMI COM BREVIDADE

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV





FORMULÁRIO 4 2017 - INFECÇÃO AGUDA - MONITORAMENTO DE INFECÇÃO RECENTE (MIR/HIV)
Destinado para solicitação de CARGA VIRAL HIV – EXCLUSIVO PARA SUSPEITA DE INFECÇÃO AGUDA

Critérios para solicitação: FEBRE e pelo menos 2 sinais ou sintomas compatíveis com Síndrome Retroviral Aguda, a seguir: faringite, exantema, cefaleia, mialgia, artralgia, diarreia, mal-estar, úlceras orais, adenomegalia, irritação meníngea e/ou perda de peso; OU Síndrome de Guillain-Barré ou Meningite linfomonocitária; com Sorologia/TRD HIV desconhecida, Negativa ou Inconclusiva

COLE ETIQUETA DO SERVIÇO
ou ANOTE abaixo

COLETA
DATA: ___/___/
HORA: ___

IDENTIFICAÇÃO

Serviço: _____ Município: _____ UF: _____ Data do preenchimento: ___/___/___

Médico solicitante: _____ E-mail de Contato: _____

Fone para contato: () _____

Nome do Paciente: _____

Sexo ()F ()M **Data Nascimento** ___/___/___ **IDADE:** _____ **CPF/RG ou CNS:** _____

Nome da mãe: _____ Endereço ou email para envio de laudos: _____

GESTANTE ()não ()sim: idade gestacional: _____ Data da última menstruação: ___/___/___ Data provável do parto: ___/___/___

RISCO: ()HSH ()profissional sexo ()acidente ocupacional ()vertical ()UDI ()transfusão em ___/___/___ outro: _____

CRITÉRIOS DE SUSPEITA DE INFECÇÃO AGUDA/RECENTE PELO HIV laboratorial e clínico:

CRITERIOS SOROLOGICOS PARA SUSPEITA DE INFECÇÃO RECENTE:

()Realizou exame de HIV atual NEGATIVO: data: ___/___/___
metodologia: ()TRD () sorologia Elisa () sorologia quimioluminescência () W Blot ()p31 negativa ()outro: _____

()Realizou exame de HIV atual INDETERMINADO: data: ___/___/___
metodologia: ()TRD () sorologia Elisa () sorologia quimioluminescência () W Blot ()p31 negativa ()outro: _____

()Realizou exame de HIV atual POSITIVO: data: ___/___/___
metodologia: ()TRD () sorologia Elisa () sorologia quimioluminescência () W Blot ()p31 negativa ()outro: _____

TEM HISTÓRIA ANTERIOR DE SOROLOGIA/TRD HIV NEGATIVO: data: ___/___/___ ()exame com resultado visto ou () segundo informações referidas pelo paciente (se não for possível ver este exame, colocar data aproximada)
Marque: () se tem também outros testes negativos anteriores

INFORMAÇÕES CLÍNICAS PARA SUSPEITA DE SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA
Sinais/sintomas de Infecção aguda pelo HIV:

INÍCIO DOS SINAIS OU SINTOMAS DE POSSÍVEL INFECÇÃO AGUDA em ___/___/___ Quais/e duração em dias:

()FEBRE/_____ ()exantema/_____ ()cefaleia/_____ ()artralgia/_____ ()mialgia/_____ ()mal estar/_____
()faringite/_____ ()adenomegalia/_____ ()diarréia/_____ ()náuseas/_____ ()úlcera genital/_____
()ulcera oral/_____ ()perda de peso maior que 10%/_____ ()meningite linfomonocitária ()Síndrome de Guillain-Barré

()início recente de vida sexual em: ___/___/___ () HSH () HETERO

LABORATORIAL: ()aumento de TGO/TGP ()leucopenia ()plaquetopenia

ÚLTIMA EXPOSIÇÃO DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO HIV EM ___/___/___
Uso de PEP? ()Não ()Sim, início em ___/___/___

Obs (use Verso):

**Nome Legível ou carimbo
do solicitante e assinatura**



DADOS DA SOLICITAÇÃO

Primeira Carga Viral?	1. Instituição solicitante (carimbo padrão)	2. CNPJ
Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		/ -

INFORMAÇÕES BÁSICAS

Nome completo do usuário	5. Identificação do usuário nos relatórios
3. Oficial:	<input type="checkbox"/> 1-Oficial <input type="checkbox"/> 2-Social
4. Social:	

6. Data de Nascimento	7. Sexo	8. País
/ /	<input type="checkbox"/> 1-Masculino <input type="checkbox"/> 2-Feminino	

9. Cidade de nascimento	10. UF	11. Raça/Cor
		<input type="checkbox"/> 1-branca <input type="checkbox"/> 2-preta <input type="checkbox"/> 3-amarela <input type="checkbox"/> 4-parda <input type="checkbox"/> 5-indígena - Etnia: _____ <input type="checkbox"/> 6-não informado <input type="checkbox"/> 7-ignorada

12. Número de Identidade	13. CPF	14. Escolaridade
		<input type="checkbox"/> 1. nenhuma / 2. De 1 a 3 / 3. De 4 a 7 / 4. De 8 a 11 5. - De 12 e mais / 6. não informado / 9. ignorada

15. Número SISCEL	16. Cartão Nacional de Saúde - CNS	17. Gestante	18. Telefone do Paciente	19. Prontuário
-		<input type="checkbox"/> S-Sim - N-Não	() -	

20. Nome do Responsável (se o paciente for menor de idade)	21. CPF do Responsável (se o paciente for menor de idade)

22. Nome da mãe	23. Endereço do paciente

24.Bairro	25. CEP	26. Cidade de residência do paciente	27. UF	28. Cód. IBGE Município
	-			

29. Código do Procedimento	30. Nome do Procedimento
02.02.03.107-1	Quantificação do RNA HIV-1

31. Motivo pelo qual o exame está sendo solicitado
Avaliar indicação do tratamento <input type="checkbox"/>
Monitorar o tratamento <input type="checkbox"/>

32. Caso Aids?	33. No momento apresenta sintomas?	34. Uso regular de antirretroviral?	35. Data início 1º antirretroviral	36. Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV (mês/ano)
Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	/ /	/ / IGN <input type="checkbox"/>

37. Diagnóstico	38. CID 10	43. CRM (Nº Registro do Conselho)
		UF/CRM: / /

39. Nome do Profissional Solicitante	40. Data da Solicitação	Assinatura e Carimbo
	/ /	

41. Documento	42. Documento (CNS/CPF) do Profissional Solicitante
CNS <input type="checkbox"/> CPF <input type="checkbox"/>	

LOCAL DE COLETA DA AMOSTRA
44. Nome de instituição (Carimbo Padrão)

44. Nome de instituição (Carimbo Padrão)	45. Data da coleta	46. Hora da Coleta
	/ /	

LABORATÓRIO EXECUTOR DO TESTE
47. Nome de instituição (Carimbo Padrão)

47. Nome de instituição (Carimbo Padrão)	48. CNES	49. Data do recebimento	50. Hora
		/ /	

51. Nº Solicitação exame	52. Identificador da amostra	53. Responsável	54. Data do resultado
			/ / /

55. Condições de chegada da amostra	56. Material Biológico
<input type="checkbox"/> 1-Amostra adequada / 2 - Amostra hemolisada / 3-Amostra em frasco inadequado / 4-Amostra mal identificada 5-Amostra mal acondicionada / 6-Amostra lipêmica / 7-Outros	

57. Quantidade de cópias	58. Log	59. Volume da Amostra	60. Técnica utilizada

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ECLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA

MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECCIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM MOLÉSTIAS INFECCIOSAS (ARMI) e o CENTRO DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO (CTA) em colaboração com Instituto Adolfo Lutz, das Unidades de Saúde e da Vigilância Epidemiológica do Município de Santo André estão realizando um estudo, ao qual você está sendo convidado a participar, intitulado **MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECCIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**. A Infecção aguda ou recente pelo HIV é um período de alto risco de transmissão, consequentemente o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV pode prevenir a transmissão. O objetivo deste projeto é contribuir na prevenção de novas infecções pelo HIV, mediante diagnóstico dos indivíduos com sintomas de HIV agudo, e verificar a ocorrência da infecção pelo HIV-1 entre casos na qual se suspeita de outras viroses, em amostras de sangue e em pacientes encaminhadas para análise destas doenças infecciosas. Além de: Prevenir infecção pelo HIV em gestantes e consequente transmissão da mãe para o filho; Inserir os pacientes infectados pelo HIV no Ambulatório de Referência em Molestias Infecciosas do Município de Santo André, promovendo um adequado acompanhamento clínico; identificar os principais sinais e sintomas relacionados à infecção aguda; verificar as características epidemiológicas da população com exposição de risco.

- A sua participação no estudo implicará no seguinte:
 - 1) Anotação pelo profissional do ARMI/CTA de informações sobre a sua exposição de risco para aquisição do HIV em seu Prontuário Médico, de forma confidencial, não sendo identificado o seu nome em nenhum momento, durante ou após o estudo, garantindo a sua privacidade e anonimato. Serão utilizados códigos para sua identificação, sendo permitido o acesso apenas ao respectivo médico e aos responsáveis pelo estudo.
 - 2) Coleta de sangue (2 tubos de sangue), o correspondente a duas colheres de sopa, realizada no braço, podendo haver os inconvenientes dessas coletas, como leve dor no local da picada da agulha ou hematoma (mancha roxa). Todas as medidas serão tomadas para que não ocorram problemas. As amostras serão coletadas no Setor de coleta do seu serviço clínico ou local determinado pelo seu médico e sempre que possível a coleta será realizada junto com a coleta de seus exames de rotina, realizadas na entrada do estudo, e no mês doze.
 - 3) Caso você possua material biológico (sangue) armazenado na Instituição que você é atendido este material também poderá ser analisado para a realização retrospectiva destas análises, se for mais adequado.
 - 4) Estes exames são os mesmos necessários mesmo que você não participe do estudo, e caso você não queira participar deste estudo, sua recusa não ocasionará em nenhum prejuízo ao seu atendimento médico. .

Este estudo não garante que haja benefícios diretos para você, mas as informações coletadas e analisadas em conjunto, poderão contribuir muito para o combate da AIDS, na atenção a pessoas vivendo com HIV/AIDS, no desenvolvimento de estratégias para prevenção da infecção. Você pode retirar-se do estudo em qualquer momento que assim o desejar.

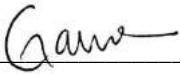
Após leitura desse texto, comprehendi os objetivos do estudo e CONCORDO em participar como voluntário.

Assinatura do aplicador TCLE _____

Nome completo do paciente: _____

Assinatura: _____ Santo André, ____ / ____ / ____

Se desejar outros esclarecimentos sobre a pesquisa, pode contatar a pesquisadora Elaine Monteiro Matsuda, responsável pela pesquisa, pelo telefone 11- 44276110.

Assinatura do pesquisador _____ 



PREFEITURA DE SANTO ANDRÉ
SECRETARIA DA SAÚDE

NOTA INFORMATIVA CONJUNTA N. 1/2017 –
DAE_Prog_DST/AIDS/DVS/DRAUE/DAB/HM

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA/Programa Municipal de
DST/AIDS
DEPARTAMENTO DE VIGILANCIA A SAÚDE
DEPARTAMENTO REDE DE URGENCIA E EMERGENCIA
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA
HOSPITAL DA MULHER

Diagnóstico diferencial de exantema febril/arboviroses em Gestantes

Santo André, 10 de abril de 2017.

Sabendo-se que as infecções agudas pelo HIV e a SÍFILIS durante a gestação apresentam um alto risco de transmissão ao feto e que a introdução da terapia antirretroviral e da penicilina benzatina, o mais precoce possível, reduz a transmissão materno-fetal do HIV e da sífilis, e de que a notificação de caso suspeito de ZIKA desencadeia medidas de bloqueio da transmissão vetorial, vimos por meio desta orientar que toda gestante com exantema febril, seja o mais precocemente possível notificada à Vigilância Epidemiológica e realize o Teste Rápido do HIV e SÍFILIS, assim como o seu parceiro, MESMO QUE REALIZADOS RECENTEMENTE.

Ressaltando-se que em casos na qual o parceiro tenha TRD HIV positivo e a gestante tenha TRD HIV negativo associado a um quadro viral agudo, o ARMI deve ser contatado por telefone (49794424) para encaminhamento imediato da gestante, pois aumenta a possibilidade de que a gestante esteja com Infecção Aguda pelo HIV.



PREFEITURA DE SANTO ANDRÉ
SECRETARIA DA SAÚDE

Amostras de sangue total e urina devem ser colhidas e solicitados os exames conforme quadro/algoritmos anexos, armazenadas e transportadas sob refrigeração, separadas em sacos plásticos, individualizadas da rotina. Amostras colhidas na rede de urgência e emergência serão encaminhadas e armazenadas no laboratório do CHMSA. As amostras colhidas nas Unidades Básicas de Saúde de segunda a quinta na rotina serão encaminhadas ao laboratório da Rua Primeiro de Maio juntamente com a rotina, casos fora do horário da coleta de rotina, a vigilância deve ser contatada (44333127 ou 44333128) para se avaliar a possibilidade da retirada da amostra fora da rotina. A partir destes dois locais as amostras serão encaminhadas ao Laboratório da Faculdade de Medicina do ABC e ou Instituto Adolfo Lutz Central de São Paulo.

A paciente deve ser esclarecida que serão realizados exames para tentar identificar o agente infeccioso do quadro apresentado, inclusive o HIV (oferecer o Termo de Consentimento livre e esclarecido-TCLE para assinatura, uma via deve ser anexada ao formulário 4 e BPA e uma via deve ser dada a paciente). O completo preenchimento da solicitação de carga viral do HIV (formulário 4 e BPA-I) auxiliará também no direcionamento dos exames que serão realizados na sequência do exame do HIV na elucidação diagnóstica e na convocação da paciente. Deste modo, reforça-se o cuidado na anotação nestes documentos os sinais/sintomas apresentados e informações de contato do paciente.

Dr. Herminio Cabral Resende Júnior
Diretor do Depto. de Atenção
Especializada

Dra. Ana Lucia Ferreira Oliveira Meira
Diretora do Depto. de Vigilância a
Saúde

Dr. Roberto Picarte Milani
Diretor do Depto. de Urgência e
Emergência

Dr Leandra Campos Batista Martins
Diretora do Depto. de Atenção Básica

Dr. Onésimo Duarte Ribeiro Junior
Diretor do Hospital da Mulher

Anexo: NOTA INFORMATIVA CONJUNTA N. 1/2017 – DAE_ProgrDST_AIDS_DVS_DRAUE_DAB_HM

GESTANTE SUSPEITA	EXAME	IMPRESSO	AMOSTRA	DESTINO
GESTANTE COM EXANTEMA E OU SUSPEITA DE ZIKA E DENGUE	TORSC*	SADT (1 FOLHA) exames: TORSC	1 TUBO SECO	FMABC**
	HIV agudo e outras viroses	FICHA 4 / BPA / TCLE	2 TUBOS ROXOS REFRIGERADOS	IAL/NDSS SP
		SADT (1 FOLHA) exame: PESQUISA DE CMV	1 FRASCO DE URINA REFRIGERADO	IAL/EXANTEMATICAS SP
	ZIKA E DENGUE	EXAME SINAN NUMERADO/GAL	1 TUBO AMARELO E 1 FRASCO DE URINA REFRIGERADOS	IAL/ARBOVÍRUS SP
GESTANTE SEM EXANTEMA COM SUSPEITA DE CHIKUNGUNYA E DENGUE	HIV agudo e outras viroses	FICHA 4/BPA/TCLE	2 TUBOS ROXOS REFRIGERADOS	IAL/NDSS SP
		SADT (1 FOLHA) exame: PESQUISA DE CMV	1 FRASCO DE URINA REFRIGERADO	IAL/EXANTEMATICAS SP
	DENGUE E CHIKUNGUNYA	EXAME SINAN NUMERADO/GAL	1 TUBO AMARELO E 1 FRASCO DE URINA REFRIGERADOS	IAL/ARBOVÍRUS SP
GESTANTE COM EXANTEMA COM SUSPEITA DE ZIKA, CHIKUNGUNYA E DENGUE	TORSC*	SADT (1 FOLHA) exames: TORSC	1 TUBO SECO	FMABC**
	HIV agudo e outras viroses	FICHA 4/BPA/TCLE	2 TUBOS ROXOS REFRIGERADOS	IAL/NDSS SP
		SADT (1 FOLHA) exame: PESQUISA DE CMV	1 FRASCO DE URINA REFRIGERADO	IAL/EXANTEMATICAS SP
	ZIKA, DENGUE E CHIKUNGUNYA	EXAME SINAN NUMERADO/GAL	1 TUBO AMARELO E 1 FRASCO DE URINA REFRIGERADOS	IAL/ARBOVÍRUS SP

TODO GESTANTE COM SUSPEITA DE ARBOVIROSE DEVE SER AVALIADA PELO MÉDICO E CLASSIFICADA CONFORME MANEJO CLÍNICO DE DENGUE, NO MÍNIMO COMO GRUPO B, DEVE TER ASSEGURADO HEMOGRAMA E SER MANTIDA EM OBSERVAÇÃO, HIDRATANDO, ATÉ RESULTADO DO HEMOGRAMA NO MESMO DIA. GRUPO C OU D ACIONAR IMEDIATAMENTE O SAMU.

SEMPRE FAZER TRD HIV E SÍFILIS DO CASAL, DEVENDO SER REPETIDO MESMO QUE RECENTE.

OS TUBOS DEVEM ESTAR IDENTIFICADOS E SEPARADOS DE ACORDO COM O DESTINO EM DOIS PACOTES (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC - FMABC E OU IAL - INSTITUTO ADOLFO LUTZ).

TORSC*: TOXOPLASMOSE/RUBEOLA/SÍFILIS/CITOMEGALOVIRUS. NO PEDIDO SADT ANOTAR EXAME SOLICITADO: SOROLOGIA TORSC. ESTES EXAMES SERÃO ENCAMINHADO AO LABORATORIO DA FMABC**, com exceção se paciente do Hospital da Mulher.

DENGUE: Pacientes que apresentem febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgia, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

CHIKUNGUNYA: Pacientes que apresentem febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições.

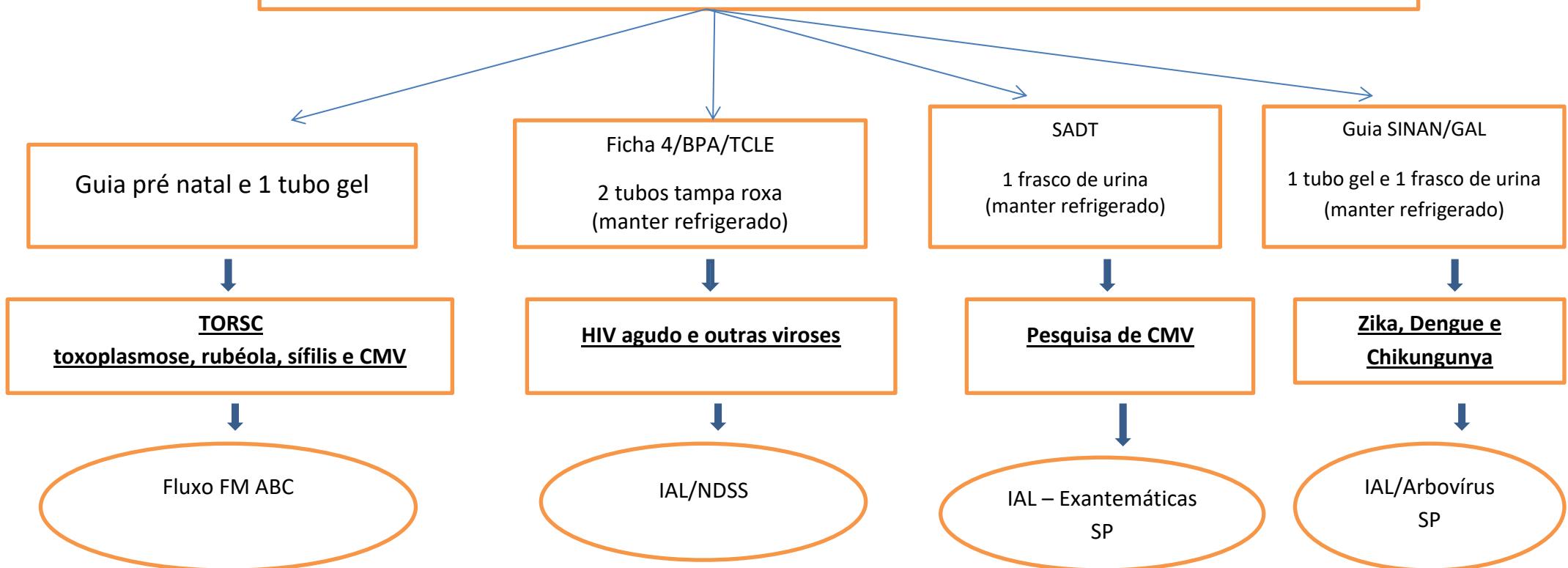
ZIKA: Pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de DOIS ou mais dos seguintes sinais e sintomas: Febre ou Hiperemia conjuntival sem secreção e sem prurido ou poliartralgia ou edema periarticular.

HIV AGUDO E OUTRAS VIROSES: Pacientes que apresentem febre e pelo menos 2 sinais ou sintomas compatíveis com Síndrome Retroviral Aguda, a seguir: faringite, exantema, cefaleia, mialgia, artralgia, diarréia, mal-estar, úlceras orais, adenomegalia, irritação meníngea e/ou perda de peso; Síndrome de Guillain-Barré, Meningite linfomonocitária.

Abreviaturas: BPA - I (laudo médico para emissão de BPA-I/ carga viral do HIV); TCLE (Termo de Consentimento livre e esclarecido); NDSS (Núcleo de Doenças Sanguíneas e Sexuais).

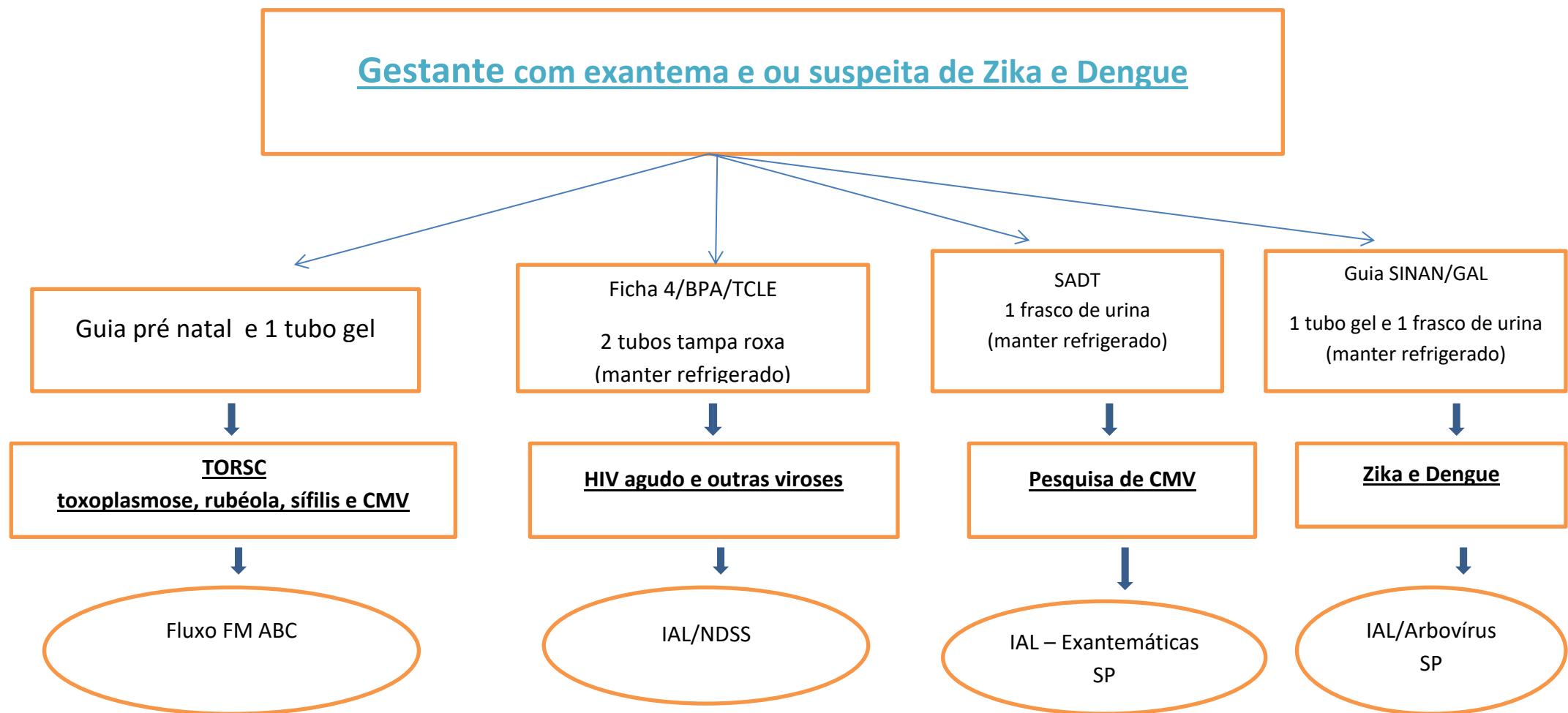
Fluxograma- laboratório

Gestante com exantema com suspeita de Zika,Chikungunya e Dengue



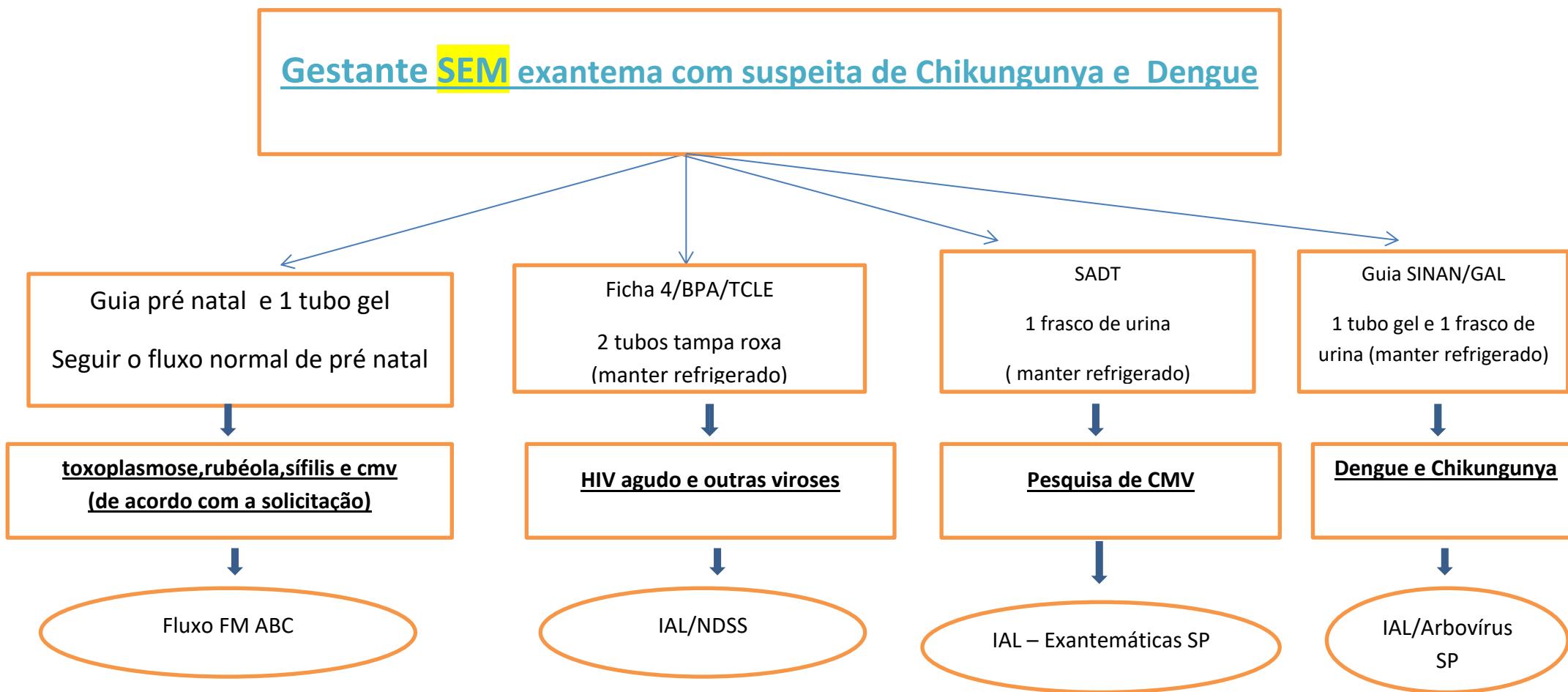
Obs. Os tubos devem estar identificados e separados de acordo com o destino em dois pacotes (FMABC e ou IAL – Instituto Adolfo Lutz).

Fluxograma- laboratório



Obs. Os tubos devem estar identificados e separados de acordo com o destino em dois pacotes (FMABC e ou IAL – Instituto Adolfo Lutz).

Fluxograma- laboratório



Obs. Os tubos devem estar identificados e separados de acordo com o destino em dois pacotes (FMABC e ou IAL – Instituto Adolfo Lutz).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ECLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA

MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECCIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM MOLÉSTIAS INFECCIOSAS (ARMI) e o CENTRO DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO (CTA) em colaboração com Instituto Adolfo Lutz, das Unidades de Saúde e da Vigilância Epidemiológica do Município de Santo André estão realizando um estudo, ao qual você está sendo convidado a participar, intitulado **MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECCIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**. A Infecção aguda ou recente pelo HIV é um período de alto risco de transmissão, consequentemente o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV pode prevenir a transmissão. O objetivo deste projeto é contribuir na prevenção de novas infecções pelo HIV, mediante diagnóstico dos indivíduos com sintomas de HIV agudo, e verificar a ocorrência da infecção pelo HIV-1 entre casos na qual se suspeita de outras viroses, em amostras de sangue e em pacientes encaminhadas para análise destas doenças infecciosas. Além de: Prevenir infecção pelo HIV em gestantes e consequente transmissão da mãe para o filho; Inserir os pacientes infectados pelo HIV no Ambulatório de Referência em Molestias Infecciosas do Município de Santo André, promovendo um adequado acompanhamento clínico; identificar os principais sinais e sintomas relacionados à infecção aguda; verificar as características epidemiológicas da população com exposição de risco.

- A sua participação no estudo implicará no seguinte:

- 1) Anotação pelo profissional do ARMI/CTA de informações sobre a sua exposição de risco para aquisição do HIV em seu Prontuário Médico, de forma confidencial, não sendo identificado o seu nome em nenhum momento, durante ou após o estudo, garantindo a sua privacidade e anonimato. Serão utilizados códigos para sua identificação, sendo permitido o acesso apenas ao respectivo médico e aos responsáveis pelo estudo.
- 2) Coleta de sangue (2 tubos de sangue), o correspondente a duas colheres de sopa, realizada no braço, podendo haver os inconvenientes dessas coletas, como leve dor no local da picada da agulha ou hematoma (mancha roxa). Todas as medidas serão tomadas para que não ocorram problemas. As amostras serão coletadas no Setor de coleta do seu serviço clínico ou local determinado pelo seu médico e sempre que possível a coleta será realizada junto com a coleta de seus exames de rotina, realizadas na entrada do estudo, e no mês doze.
- 3) Caso você possua material biológico (sangue) armazenado na Instituição que você é atendido este material também poderá ser analisado para a realização retrospectiva destas análises, se for mais adequado.
- 4) Estes exames são os mesmos necessários mesmo que você não participe do estudo, e caso você não queira participar deste estudo, sua recusa não ocasionará em nenhum prejuízo ao seu atendimento médico. .

Este estudo não garante que haja benefícios diretos para você, mas as informações coletadas e analisadas em conjunto, poderão contribuir muito para o combate da AIDS, na atenção a pessoas vivendo com HIV/AIDS, no desenvolvimento de estratégias para prevenção da infecção. Você pode retirar-se do estudo em qualquer momento que assim o desejar.

Após leitura desse texto, comprehendi os objetivos do estudo e CONCORDO em participar como voluntário.

Assinatura do aplicador TCLE _____

Nome completo do paciente: _____

Assinatura: _____ Santo André, ____ / ____ / ____

Se desejar outros esclarecimentos sobre a pesquisa, pode contatar a pesquisadora Elaine Monteiro Matsuda, responsável pela pesquisa, pelo telefone 11- 44276110.

Assinatura do pesquisador _____

EXAME ATUAL HIV POSITIVO

EXPOSIÇÃO HIV		EXAME HIV	SINTOMAS		CARGA VIRAL	CLASSIFICAÇÃO	CONDUTA
ÚLTIMA EXPOSIÇÃO	1ª EXPOSIÇÃO	ANTERIOR	RETROVIRAL AGUDA ATÉ CERCA DE 30 DIAS	RELACIONADOS AIDS/IO OU CD4<250			
		POSITIVO >6MESES	SIM OU NÃO	SIM	DESCONHECIDA ou DETECTADA	INFECÇÃO HIV/AIDS	MEDICO IMEDIATO
		POSITIVO OU NEGATIVO >6MESES	NÃO	NÃO	DESCONHECIDA ou DETECTADA	INFECÇÃO HIV/AIDS	ROTINA ADMISSAO
<6SEMANAS		NEGATIVO OU NÃO EXECUTADO (NE)	SIM	NÃO	DESCONHECIDA ou DETECTADA	HIV RECENTE ou agudo ?	MEDICO IMEDIATO
	< 3MESES	NEGATIVO OU NE OU POSITIVO <3 MESES	SIM OU NÃO	NÃO	DESCONHECIDA ou DETECTADA	HIV RECENTE ou agudo ?	MEDICO IMEDIATO
		NEGATIVO < 3 MESES	SIM OU NÃO	NÃO	DESCONHECIDA ou DETECTADA	HIV RECENTE ou agudo ?	MEDICO IMEDIATO

DIAGNÓSTICO DE HIV POSITIVO AGUDO CONFIRMADO POR CARGA VIRAL

EXPOSIÇÃO HIV		EXAME HIV		SINTOMAS	CARGA VIRAL	CLASSIFICAÇÃO	CONDUTA
ÚLTIMA EXPOSIÇÃO	1ª EXPOSIÇÃO	ANTERIOR	ATUAL	RETROVIRAL AGUDA ATÉ CERCA DE 30 DIAS			
<3MESES COM OU SEM PROFILAXIA ARV	NÃO IMPORTA	NEGATIVO OU NE	NEGATIVO OU DISCORDANTE	NÃO IMPORTA	DETECTADA	AGUDO	MEDICO IMEDIATO

**SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE SANTO ANDRÉ /
PREFEITURA MUNICIPAL DE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECCIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pesquisador: ELAINE MONTEIRO MATSUDA

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 39967314.5.0000.5484

Instituição Proponente: Prefeitura Municipal de Santo André

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO
Secretaria Municipal de Saúde de Santo André/ Prefeitura Municipal

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.129.145

Apresentação do Projeto:

O presente estudo constitui-se na continuidade de estudo anterior, pactuado com a Prefeitura de Santo André, cujos resultados apontaram para a proposição de um algoritmo para identificação da infecção aguda do HIV. A fase apresentada do estudo foca a busca por casos de infecção pelo HIV nos processos investigativos de outras infecções com sintomatologia semelhante.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa em andamento procura identificar a infecção aguda do HIV como diagnóstico diferencial em relação a outros processos infecciosos cujos sintomas se assemelham, como dengue e mononucleose. Como objetivos secundários aponta-se a possibilidade de incorporação precoce dos casos identificados aos serviços de assistência especializada; início de terapia antirretroviral e resultante redução de transmissibilidade associada à fase aguda da infecção; sensibilização dos profissionais para desenvolver suspeita diagnóstica; avaliar a proporção de casos de infecção pelo HIV-1 em amostras testadas na investigação de situações nas quais o HIV pode ser diagnóstico diferencial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo apresenta grandes benefícios para o usuário e a população em geral, envolvendo baixo

Endereço: Rua Praça Do Carmo nº 14 2º Andar

Bairro: Centro

CEP: 09.010-020

UF: SP

Município: SANTO ANDRÉ

Telefone: (11)4432-3463

Fax: (11)4432-3446

E-mail: cepsaude@santoandre.sp.gov.br

**SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE SANTO ANDRÉ /
PREFEITURA MUNICIPAL DE**



Continuação do Parecer: 2.129.145

risco associado aos procedimentos de coleta de sangue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa configura-se como estudo abrangente e rigoroso de grande relevância representando enorme contribuição para o combate à epidemia da aids.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados, porém, sugere-se que no TCLE seja incluída a informação de que o usuário pode retirar-se do estudo em qualquer momento que assim o desejar.

Recomendações:

Apenas a recomendação descrita acima.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

foi adicionado o TCLE pois a pesquisadora não conseguiu incluir no mesmo

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2017_3_TCLE_versao_5.pdf	20/06/2017 12:46:57	ELIANE LIMA GUERRA NUNES	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_847588_E3.pdf	04/06/2017 12:43:36		Aceito
Outros	2016_12_emenda.pdf	22/12/2016 14:59:30	ELAINE MONTEIRO MATSUDA	Aceito
Outros	FAPESP_PPSUS_Processo20161481_1.pdf	22/12/2016 14:56:35	ELAINE MONTEIRO MATSUDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2015_01 versao 2 PJ HIV agudo.pdf	18/01/2015 18:54:13		Aceito
Outros	004837.JPG	15/12/2014 15:24:46		Aceito
Folha de Rosto	004805.JPG	15/12/2014 15:24:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2014 mes 12 PJ HIV agudo.pdf	14/12/2014 21:00:19		Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Praça Do Carmo nº 14 2º Andar

Bairro: Centro

CEP: 09.010-020

UF: SP

Município: SANTO ANDRÉ

Telefone: (11)4432-3463

Fax: (11)4432-3446

E-mail: cepsaude@santoandre.sp.gov.br

**SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE SANTO ANDRÉ /
PREFEITURA MUNICIPAL DE**



Continuação do Parecer: 2.129.145

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTO ANDRE, 21 de Junho de 2017

**Assinado por:
ELIANE LIMA GUERRA NUNES
(Coordenador)**

Endereço: Rua Praça Do Carmo nº 14 2º Andar

Bairro: Centro

CEP: 09.010-020

UF: SP

Município: SANTO ANDRE

Telefone: (11)4432-3463

Fax: (11)4432-3446

E-mail: cepsaude@santoandre.sp.gov.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MONITORAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EM DOENÇAS INFECIOSAS ONDE O HIV AGUDO É DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pesquisador: ELAINE MONTEIRO MATSUDA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 39967314.5.3001.0059

Instituição Proponente: Prefeitura Municipal de Santo André

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO
Secretaria Municipal de Saúde de Santo André/ Prefeitura Municipal

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.172.930

Apresentação do Projeto:

Nada a acrescentar.

Objetivo da Pesquisa:

Nada a acrescentar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Nada a acrescentar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a acrescentar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nada a acrescentar.

Recomendações:

Nada a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda foi apresentada para a análise do TCLE o qual foi revisado no sentido de acrescentar o contato do CEP do Centro Coordenador. Não há outra diferença no texto do TCLE da versão

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-902

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3068-2859

Fax: (11)3085-3505

E-mail: cepial@ial.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 2.172.930

anterior de 08/12/2016 e da versão atual de 20/06/2017.

No último parecer consubstanciado do CEP da Secretaria Municipal de Saúde de Santo André, aprovado em 21/06/2017, no ítem "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória" há sugestão de incluir no texto do TCLE a "informação de que o usuário pode retirar-se do estudo em qualquer momento que assim o desejar"

Esta sugestão deve ser entendida como aplicação para complementação do texto do TCLE.

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda ao protocolo pesquisa foi aprovada pelo colegiado em reunião ordinária de junho de 2017.

Em conformidade com a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, o pesquisador responsável deverá cumprir o item transcrita integralmente a seguir.

XI - Do pesquisador responsável

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Os relatórios deverão ser adicionados ao protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil para análise do CEPIAL a cada seis meses a partir do início da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-902

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3068-2859

Fax: (11)3085-3505

E-mail: cepial@ial.sp.gov.br

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES



Continuação do Parecer: 2.172.930

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2017_3_TCLE_versao_5.pdf	20/06/2017 12:46:57	ELIANE LIMA GUERRA NUNES	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_847588_E3.pdf	04/06/2017 12:43:36		Aceito
Outros	2016_12_emenda.pdf	22/12/2016 14:59:30	ELAINE MONTEIRO MATSUDA	Aceito
Outros	FAPESP_PPSUS_Processo20161481_1.pdf	22/12/2016 14:56:35	ELAINE MONTEIRO MATSUDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2015_01 versao 2 PJ HIV agudo.pdf	18/01/2015 18:54:13		Aceito
Outros	004837.JPG	15/12/2014 15:24:46		Aceito
Folha de Rosto	004805.JPG	15/12/2014 15:24:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2014 mes 12 PJ HIV agudo.pdf	14/12/2014 21:00:19		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 14 de Julho de 2017

Assinado por:
Luz Marina Trujillo
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-902

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3068-2859

Fax: (11)3085-3505

E-mail: cepial@ial.sp.gov.br