



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

KLEDOALDO OLIVEIRA DE LIMA

**ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM DOIS CENTROS DE TESTAGEM E
ACONSELHAMENTO (CTA) EM PERNAMBUCO – BRASIL, DE 2006 A 2009**

RECIFE/PE

2010

KLEDOALDO OLIVEIRA DE LIMA

**ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM DOIS CENTROS DE TESTAGEM E
ACONSELHAMENTO (CTA) EM PERNAMBUCO – BRASIL, DE 2006 A 2009**

Dissertação apresentada à Banca Avaliadora do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical.
Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho.

RECIFE/PE

2010

Lima, Kledoaldo Oliveira de

Estimativa da incidência de infecção recente pelo vírus da imunodeficiência humana em dois centros de testagem e aconselhamento (CTA) em Pernambuco – Brasil, de 2006 a 2009 / Kledoaldo Oliveira de Lima. – Recife : O Autor, 2010.

89 folhas: il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2010.

Inclui bibliografia, anexos e apêndice.

1. HIV-1. 2. Incidência. 3. STARHS. 4. BED-CEIA.
5. Infecção recente . I. Título.

616.98

616.979 2

CDU (2.ed.)

CDD (20.ed.)

UFPE

CCS2010-150

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Tadeu Pinheiro

COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Prof^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

VICE-COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Fábio André dos Santos Brayner

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof^a. Maria Amélia Vieira Maciel

Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^a. Maria do Amparo Andrade

Prof^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Prof^a. Marli Tenório Cordeiro

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof^a. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Prof^a. Vera Magalhães de Silveira



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)¹

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DO MESTRANDO

KLEDOALDO OLIVEIRA DE LIMA

No dia 19 de agosto de 2010, às 14h00 na Sala de Aula do PPGMEDTROP, os Membros Doutores: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE/Membro Interno – Presidente da Banca), o Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz (UNIFESP – Membro Externo) e a Profa. Dra. Ana Maria de Brito (CPqAM-FIOCRUZ – Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram o mestrando KLEDOALDO OLIVEIRA DE LIMA sobre a sua Dissertação intitulada “ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO RECENTE PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM DOIS CENTROS DE TESTAGEM (CTA) EM PERNAMBUCO – BRASIL, DE 2006 A 2009”, o qual foi orientado pela Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (UFPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz

Prof.^a. Dr.^a. Ana Maria de Brito

Kledaldo
APROVADO
APROVADO

[Assinatura]
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
[Assinatura]
Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz
[Assinatura]
Prof.^a. Dr.^a. Ana Maria de Brito

¹ Endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Bloco A – Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE. CEP.: 50670-901, Cidade Universitária, Recife-PE. Fone/Fax: (081) 2126.8527. Sítio: <http://www.ufpe.br/ppgmedtrop>

Aos meus pais, **Eduardo Sebastião de Lima**
e Maria Auta Oliveira de Lima,
pelo amor incondicional ofertado e
por sempre acreditarem em mim.
Meus mais sinceros votos de gratidão e amor.

A Greilson José de Lima, Keliane Oliveira de Lima
e Kleybson Eduardo Sebastião de Lima.
Vocês são fundamentais na minha vida;
me sinto privilegiado pela sinceridade do amor,
companheirismo, apoio e carinho dados por vocês a mim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, saúde, família e fé. Agradeço sua proteção e por ter colocado pessoas maravilhosas na minha vida.

À Nossa Senhora da Conceição, pela proteção e força dadas a mim.

A meus pais, Eduardo Sebastião de Lima e Maria Auta Oliveira de Lima, pelo imenso amor e compreensão. Obrigado pelo apoio, pela grande formação moral e de caráter, pela educação e formação como pessoa e profissional; agradeço a Deus por ter exemplos de pais como vocês.

A Greilson José de Lima, pelo estímulo, ajuda e companheirismo nesta caminhada, além de ter servido de inspiração como fonte de amor aos estudos e perseverança.

A Keliane Oliveira de Lima e Kleybson Eduardo Oliveira de Lima (meus irmãos), obrigado pelo amor, carinho e atenção. Fica a minha eterna gratidão.

À Daniela Salustiano (Dani), meu imenso obrigado! Sem você esta dissertação não seria possível. Sua ajuda foi fundamental a tornar esta pesquisa uma realidade. Obrigado pela amizade construída, atenção, sinceridade, apoio e paciência. Obrigado também pelo companheirismo em São Paulo, juntamente com sua avó (D. Anita) e seu filho Felipe, fazendo-me sentir em família lá. Prova que a união é fundamental para tornar qualquer projeto possível.

À minha orientadora, Heloísa Ramos Lacerda de Melo, agradeço a confiança, incentivo, investimento, oportunidade, paciência e pela orientação prestada neste trabalho; é sempre muito bom ter pessoas que acreditam e apostam na gente. Fica minha eterna gratidão.

A todos do CTA-Paulista, especialmente a Mônica Emília e Guilhermina Bacalhau, coordenadoras da divisão de DST-AIDS do Município de Paulista, pela autorização em realizar a pesquisa utilizando dados deste CTA, além de toda ajuda prestada. Eterna gratidão pela consideração e paciência de todos durante todo o meu curso do mestrado e elaboração do trabalho. Vocês são exemplos de equipe e profissionalismo. Desejo tudo de bom para todos. Muito obrigado por acreditarem em mim!

A todos do CTA-Cabo, especialmente Lucia Cristina Buarque e Daniela Salustiano, pela autorização em utilizar os dados de pacientes deste CTA e facilitar a realização desta pesquisa. Meu muito obrigado!

À professora Rosângela Coêlho, pela atenção e confiança repassadas.

A Ana Salustiano e Sirleide Pereira (Shirley) pela atenção e ajuda fornecida a mim, no período que passei conhecendo a rotina da genotipagem do HIV no LACEN.

À Camila Sarteschi pela paciência e imensa colaboração na análise estatística deste trabalho.

A todos os professores da Pós-graduação em Medicina Tropical pelo conhecimento transmitido e por fazer brotar em seus alunos a vontade em fazer pesquisa.

A Wálter Leite, pela ajuda e atenção durante todo o mestrado.

A todos os colegas de mestrado, em especial a Daniela, Emanuelle, Katherine, Bruno, Poliana, Lúgia e Luciana.

Aos pacientes que, indiretamente, contribuíram para a pesquisa, sendo a razão de todo o esforço dispensado a este trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho, meu muito obrigado.

“Se tivéssemos que escolher entre conhecimento e virtude, a última seria sem dúvida a melhor escolha, pois é a mais valiosa. O bom coração que é fruto da virtude é por si só um grande benefício para a humanidade. O mero conhecimento, não.”

(Dalai-Lama)

RESUMO

Métodos sorológicos como o ensaio de captura HIV-1 BED (BED – CEIA) tornaram-se disponíveis para a determinação da infecção recente do HIV-1, e portanto de sua incidência em populações. O presente trabalho propôs-se a estimar a incidência anual do HIV-1, pelo BED – CEIA, em dois Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) da Região Metropolitana do Recife – Pernambuco (Brasil) no período de 2006 a 2009 utilizando amostras de soros congeladas. Foram analisadas 375 amostras de soro (217 do CTA-Cabo e 158 do CTA-Paulista), onde encontrou-se uma incidência média de 0.90/100/pessoas/ano (IC95%: 0.73-1.08) no CTA-Cabo e de 0.51/100/pessoas/ano (IC95%: 0.35-0.67) no CTA-Paulista; verificou-se uma maior taxa de incidência entre os homens, sendo de 1.34 (IC95%: 1.00-1.69), e de apenas 0.55 (IC95%: 0.43-0.68) em mulheres. A proporção de infecção recente foi de 28%. Em ambos os locais verificou-se uma maior incidência entre usuários do sexo masculino. A elevada taxa de infecções recentes, principalmente entre indivíduos do sexo masculino, aponta para a necessidade de reforço nos programas de prevenção, principalmente dirigidos a grupos de população com maior vulnerabilidade às infecções decorrentes de agentes sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV.

Palavras-chave: Incidência; STARHS; BED – CEIA; infecção recente; HIV-1.

ABSTRACT

Serological methods such as enzyme capture HIV-1 BED (BED - CEIA) became available for the determination of recent infection of HIV-1, and therefore their incidence on populations. This study estimated the annual HIV incidence with BED - CEIA in two Voluntary and Counselling and Testing (VCT) in the Metropolitan Region of Recife – Pernambuco (Brazil) in the period 2006 to 2009 using frozen serum samples. We analyzed 375 serum samples (217 of the VCT-Cabo and 158 VCT-Paulista), where we found an average incidence of 0.90/100/pessoas/ano (95% CI: 0.73-1.08) in VCT-Cabo and 0.51/100/pessoas/ano (95% CI: 0.35-0.67) in VCT-Paulista. There was a higher incidence rate among men, being 1.34 (95% CI: 1.00-1.69), and only 0.55 (95%: 0.43-0.68) in women. The proportion of recent infection was 28%. At both locations there was a higher incidence among male users. The high rate of recent infections, especially among males, points to the need to strengthen prevention programs, mainly targeted at population groups with greater vulnerability to infections caused by sexually transmissible agents, including HIV.

Keywords: Incidence; STARHS; BED - CEIA, recent infection, HIV.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquematização das etapas do imunoensaio BED – CEIA.....38

Figura 2 – Algoritmo para testagem de amostras para detecção de infecção recente pelo HIV-1.....40

ARTIGO

Figura 1 – Tendência na prevalência e incidência do HIV-1 por sexo, no CTA-Paulista (2006-2009).....59

Figura 2 – Tendência na prevalência e incidência do HIV-1 por sexo, no CTA-Cabo (2006-2009).....60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Característica dos 375 pacientes e distribuição das variáveis demográficas e categorias de exposição entre os grupos com infecção recente e tardia.....	55
Tabela 2 – Número de infecções recentes, prevalência e incidência anual do HIV, estimado pelo BED-CEIA, nos CTA-Cabo e CTA-Paulista, no período de 2006 a 2009.....	57
Tabela 3 – Prevalência e incidência do HIV-1, estimado pelo BED – CEIA, em relação ao sexo e gestação.....	58
Tabela 4 – Número de infecções recentes, prevalência e incidência entre gestantes atendidas no CTA-Paulista, 2006-2009.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
BED – CEIA	Imunoensaio de Captura BED HIV-1 para a Determinação da Incidência do HIV
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
CV	Coeficiente de Variação
DO	Densidade Óptica
DO_n	Densidade Óptica Normalizada
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EIA	Enzimaimunoensaio
ε	Taxa de falso-positivo para infecção recente
GM/MS	Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSH	Homens que fazem Sexo com Homens
HSV-2	Vírus do Herpes simplex – 2

IgG	Imunoglobulina G
IMF	Imunofluorescência
LS-EIA	Less Sensitive Enzyme Immunoassay (Ensaio Imunoenzimático menos sensível)
NSI	Vírus da Imunodeficiência Humana Não-Indutor de Sincícios
STARHS	Serological Testing Algorithm for HIV Seroconversion (Algoritmo de testagem sorológica para a soroconversão do HIV)
SVS/MS	Secretária de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TMB	Tetrametilbenzidina
UDI	Usuários de Drogas Injetáveis
WB	Western blot

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Métodos Sorológicos para a Estimativa de Incidência da Infecção pelo HIV.....	17
2.2 O Imunoensaio de Captura HIV-1 BED e a Determinação da Incidência do HIV-1.....	20
2.3 A Incidência de Infecções Recentes pelo BED – CEIA e a Dinâmica da Epidemia pelo HIV.....	25
2.3.1 No Mundo.....	25
2.3.2 No Brasil.....	29
3 PERGUNTA CONDUTORA.....	33
4 OBJETIVOS.....	34
4.1 Objetivo Geral.....	34
4.2 Objetivos Específicos.....	34
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
5.1 Desenho de Estudo e Fonte dos Dados.....	35
5.2 Categorização das Variáveis de Coleta dos Dados.....	36
5.2.1 Variável Dependente.....	36
5.2.2 Variáveis Independentes.....	36
5.3 Padronização das Técnicas.....	38
5.3.1 Sorologia para Determinação de Infecção Recente pelo HIV.....	38
5.4 Análise Estatística.....	41
5.4.1 Cálculo da Incidência e Fatores de Ajuste.....	41
5.4.2 Análise das Variáveis.....	43
5.5 Considerações Éticas.....	43
ARTIGO.....	44
CONCLUSÕES.....	74
RECOMENDAÇÕES.....	75
REFERÊNCIAS.....	76
APÊNDICE – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	82
ANEXO A – APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA.....	84
ANEXO B – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA.....	85

1 INTRODUÇÃO

As estimativas da prevalência e incidência do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) são largamente utilizadas em todo o mundo como ferramentas para a averiguação do estado da epidemia com o decorrer do tempo, assim como, para avaliar e planejar o impacto das intervenções médicas e epidemiológicas no campo da saúde pública (BALASUBRAMANIAN E LAGAKOS, 2009; HALL et al., 2008). Como a infecção pelo HIV é um evento silencioso do ponto de vista clínico, na maioria dos casos, estimativas apropriadas de sua incidência tornam-se muito difíceis. Porém, um importante avanço nesta área deu-se com Janssen et al. (1998), através da elaboração de um algoritmo de testagem com um imunoensaio sensível/menos sensível, denominado de “*detuned*”, no qual uma amostra é reativa a um enzimaensaio (EIA) sensível, mas não reativa a um EIA menos sensível, permitindo a determinação de infecção recente para o HIV-1.

A base metodológica dos imunoensaios para determinação da incidência do HIV-1 como o “*detuned*” e o de captura HIV-1 BED (BED - CEIA) corresponde ao princípio do aumento gradual do título de anticorpos anti-HIV no decorrer dos meses pós-infecção. Sendo essa típica resposta imunológica anti-HIV, expressa em variações quantitativas e qualitativas, o ponto de apoio para a instituição de um algoritmo de testagem sorológica para a soroconversão do HIV (Serological Testing Algorithm for HIV Seroconversion – STARHS), o qual constitui um conjunto de técnicas desenvolvidas para a finalidade de diferenciar infecções recentes e tardias do HIV-1 (MURPHY E PARRY, 2008).

Porém, vale ressaltar, a importância do BED-CEIA dentre os métodos que compõem o STARHS; a primeira delas é o fato do mesmo ser disponível comercialmente, em segundo lugar, vários estudos caracterizaram de uma forma precisa suas sensibilidades, especificidades e acurácia, como também sua performance frente a inúmeros painéis de soroconvertedores ou comparação com estudos de incidência do tipo longitudinal, além de ser um ensaio sorológico extensamente estudado pelo CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças - Centers for Disease Control and Prevention) e, inclusive, aplicado na determinação de estimativas de incidência nos Estados Unidos (CDC, 2007; DOBBS et al., 2004;

GUPTA et al., 2007; FEIGENBAUM et al., 2009; HALL et al., 2008; McDOUGAL et al., 2006).

Os imunoensaios para a determinação de incidência do HIV-1 são indicados para estimativas em populações, não devendo ser utilizados para o diagnóstico individual de infecção recente ou tardia, devido a diferenças individuais no desenvolvimento e maturação dos anticorpos (PAREKH E McDOUGAL, 2005).

Métodos sorológicos como o BED-CEIA são adequados para serem empregados na comparação de incidência entre diversos grupos populacionais, assim como na comparação dos níveis de incidência de uma mesma população com o passar do tempo, funcionando como uma ferramenta de instrução para a avaliação das políticas de intervenção em saúde e de direcionamento dos métodos de prevenção em populações mais afetadas, medindo o impacto dessas medidas nas intervenções de crescimento da incidência do HIV-1, além de fornecer informações sobre a transmissão de cepas virais resistentes, permitindo sua monitorização (CHAWLA et al., 2007; GUY et al., 2005; MACHADO et al., 2002; PAREKH E McDOUGAL, 2005).

É importante salientar que uma comparação de estimativas de incidência derivadas de um estudo de coorte a partir de soroconvertores e medidas obtidas nessa mesma população a partir do imunoensaio BED – CEIA, mostrou uma boa correlação entre estes métodos (McDOUGAL et al., 2006). Além disso, o BED – CEIA e outros métodos sorológicos para medição de incidência são, atualmente, utilizados para o monitoramento da epidemia de HIV em países como os Estados Unidos, França e Suíça (BÄTZING-FEIGENBAUM et al., 2009).

Deste modo, métodos sorológicos utilizados para distinguir entre infecção recente e tardia do HIV-1 são de fundamental importância para a epidemiologia, assim como para o manejo clínico dos indivíduos infectados. Este trabalho se propõe a determinar a incidência anual da infecção pelo HIV-1, em dois centros de testagem e aconselhamento (CTA) da Região Metropolitana do Recife (CTA-Cabo e CTA-Paulista), no período de 2006 a 2009, e identificar características epidemiológicas da população recém-infectada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A epidemia da infecção pelo HIV constitui um fenômeno global, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano individual e coletivo (BRITO; CASTILHO E SZWARCOWALD, 2000).

A infecção pelo HIV está amplamente disseminada em todo o mundo, com importantes focos epidêmicos nos cinco continentes; e sabe-se que, atualmente, a mesma se assemelha cada vez mais às “clássicas” doenças infecciosas, por, em ritmo crescente, afetar desproporcionalmente as populações mais vulneráveis tanto economicamente quanto socialmente (MERSON E PIOT, 2006).

A disseminação do HIV pelo País revela uma epidemia de múltiplas dimensões que vem sofrendo, ao longo do tempo, transformações significativas em seu perfil epidemiológico. De uma epidemia que, inicialmente, atingia alguns círculos cosmopolitas das metrópoles nacionais (São Paulo e Rio de Janeiro), sendo marcadamente masculina, atingindo homens com práticas homossexuais e hemofílicos; configurando-se mais recentemente como um quadro marcado pelo processo de heterossexualização, feminização, interiorização e pauperização. (BRITO; CASTILHO E SZWARCOWALD, 2000).

2.1 Métodos Sorológicos para a Estimativa de Incidência da Infecção pelo HIV

Medidas para estimar o estado da epidemia do HIV são necessárias, principalmente para avaliar o impacto médico e social da Aids, deste modo, estimativas de incidência e prevalência do HIV são largamente utilizadas para este fim (BALASUBRAMANIAN E LAGAKOS et al., 2009).

Há diferenças importantes na obtenção dos indicadores de prevalência e incidência da infecção pelo HIV. Enquanto as medidas de prevalência podem ser obtidas a partir de uma amostragem de um corte transversal da população, baseado em testes de diagnóstico sorológico para a detecção do vírus, as medidas de incidência, ou seja, as taxas de novas infecções em um dado período de tempo são

mais difíceis de serem obtidas, principalmente devido à natureza silenciosa da infecção. Dentre as maneiras de se determinar a incidência da infecção, diversos autores destacam aquela obtida por intermédio de estudos observacionais prospectivos ou coortes prospectivos. Porém, estas têm as desvantagens de serem de alto custo, muito demoradas, apresentarem dificuldades logísticas, além de serem passíveis de sofrer bias relacionadas ao recrutamento, por não incluírem uma amostragem representativa da população e perdas no seguimento dos sujeitos da pesquisa. Outras formas de se estimar a incidência da infecção pelo HIV incluem as estimativas de incidência baseadas na mudança da prevalência com o decorrer do tempo e cálculo da incidência do HIV baseada na incidência da Aids (BALASUBRAMANIAN E LAGAKOS, 2009; BÄRNIGHAUSEN et al., 2008; MCDUGAL et al., 2006; KARON et al., 2008; PAREKH E MCDUGAL, 2005; SULIGOI et al., 2003).

Com o objetivo de aperfeiçoar a monitorização sorológica da epidemia do HIV-1, evitando que limite-se apenas à monitorização da soroprevalência entre outras formas de estudos, Janssen et al. (1998) propuseram um algoritmo de testagem sorológica com um imunoensaio sensível/menos sensível, denominado de *detuned* ou ensaio 3A11-LS, no qual uma amostra de sangue de uma pessoa com infecção pelo HIV-1 é reativa a um enzimaímunoensaio sensível a anticorpos, mas não reativa a um EIA menos sensível. Para o desenvolvimento do teste, houve a modificação de três elementos do procedimento do EIA original: a diluição da amostra, o tempo de incubação com a mesma e o tempo de incubação com o conjugado.

Ainda em relação ao estudo de Janssen et al. (1998), os mesmos verificaram, durante a validação do teste, que o ponto de corte utilizado na pesquisa com uma densidade ótica (DO) de 0.75 produziria um intervalo médio de 129 dias entre a soroconversão nos dois ensaios. E aplicando essa testagem sorológica a amostras com tempo estimado de soroconversão, verificaram que mais de 97% das amostras fornecidas dentro de 129 dias de soroconversão eram não reativas ao ensaio 3A11-LS, caracterizando infecção recente. Além disso, apenas 0,4% dos espécimes reconhecidamente caracterizados como infecção tardia foram não-reativos ao 3A11-LS, revelando uma boa sensibilidade e especificidade.

Em relação à aplicabilidade do ensaio 3A11-LS para a estimativa de incidência, Janssen et al. (1998) compararam as incidências obtidas entre uma

coorte observacional (San Francisco Men's Health Study) com os resultados do 3A11-LS aplicada aos mesmos pacientes e observaram que, apesar do número reduzido de pessoas em risco de soroconversão em cada período de acompanhamento, as estimativas de grande parte dos períodos e a incidência média eram semelhantes. No mesmo estudo, resultados semelhantes foram obtidos com doadores de sangue, observando-se uma incidência de 2.95/100000 ao ano pelo 3A11-LS e de 2.60/100000 pessoas-ano na coorte longitudinal.

Posteriormente à publicação de Janssen et al. (1998) uma sucessão de novas técnicas foram desenvolvidas para diferenciar infecção recente de infecção tardia por HIV-1, configurando o algoritmo de testagem sorológica para a soroconversão do HIV (STARHS). Esses imunoensaios medem a resposta imunológica contra o vírus baseada na concentração de anticorpos específicos anti-HIV ou na sua proporção, isotipos ou avides (VU et al. 2008). O BED – CEIA é um desses testes sorológicos do STARHS, sendo sua principal diferença em relação ao clássico *detuned* caracterizada por sua reatividade ser dependente da proporção de IgG anti-HIV capturada pelo teste em relação à IgG total da amostra. Deste modo, diferentemente do *detuned*, cuja reatividade depende do título absoluto de anticorpos anti-HIV presente na amostra, o BED – CEIA configura-se como um ensaio quantitativo (CALYPTE BIOMEDICAL CORPORATION, 2008; MURPHY E PARRY, 2008; PAREKH E MCDOUGAL, 2005).

A determinação da incidência anual, através do algoritmo de testagem para infecção recente, é realizada em amostras reconhecidamente positivas para o HIV-1, e baseada nas características do teste escolhido, como o período de janela imunológica do teste. Outra observação importante é que esses ensaios são aprovados no âmbito de pesquisa para estimar incidência populacional, não sendo apropriados, portanto, para o diagnóstico de infecção recente ou tardia individualmente (PAREKH E MCDOUGAL, 2005; MARTRÓ et al., 2005).

Machado et al. (2002), em investigação sobre detecção de infecção recente entre doadores de sangue, analisaram as amostras definidas como infecção recente pelo EIA menos sensível (LS-EIA) descrito por Janssen et al. (1998) diante de outros testes que também caracterizam infecção recente pelo HIV-1. Os testes utilizados foram: aumento do título de anticorpos, com o passar do tempo, detectados por ensaios anti-HIV; avaliação da homogeneidade genética quasiespecies pela amplificação de variantes da região V3-V5 do envelope proviral; e seqüenciamento

da região do *loop* V3 do envelope a fim de estabelecer se o vírus era indutor ou não-indutor de sincícios (NSI); os resultados obtidos apresentaram uma ótima correlação entre o teste sorológico e os outros meios de deduzir infecção recente.

Guy et al. (2005) verificaram também uma boa correlação entre os casos incidentes da infecção pelo HIV-1 detectados por métodos de vigilância epidemiológica com os casos detectados pelo *detuned*, inclusive que não houve diferença significativa entre as variáveis de caracterização das amostras avaliadas, quando se comparou os casos extras detectados apenas pelo *detuned* em comparação àqueles determinados pelos métodos de vigilância. Uma constatação importante obtida por esses autores é que o *detuned* serviu como método para aumentar a detecção de infecções recentes quando combinado com métodos de vigilância epidemiológica.

Para fins de cálculos de incidência, é necessário que o período compreendido entre a soroconversão no imunoensaio para detecção de infecção para o HIV (sensível) e a conversão de infecção recente para tardia, nos imunoensaios que compõem o STARHS, seja bem definido. A duração desse período de janela para os ensaios de determinação de infecção recente devem ser determinados cuidadosamente e, para isto, requerem painéis de amostras de indivíduos cuja data de soroconversão seja conhecida ou aproximada (MURPHY E PARRY, 2008).

2.2 O Imunoensaio de Captura HIV-1 BED e a Determinação da Incidência do HIV-1

O imunoensaio de captura HIV-1 BED, ou apenas, o BED – CEIA foi elaborado com oligopeptídeos da região imunodominante da glicoproteína gp41 dos subtipos B, CRF_01 AE e D, fazendo com que as diferenças de janela imunológica entre os diversos subtipos do HIV-1 sejam menos pronunciadas do que com o *detuned*, pois, verificou-se que essa sequência mostra-se bem conservada entre os diferentes subtipos e que a inclusão das mesmas seriam suficientes para cobrir a maioria dos subtipos prevalentes em diferentes áreas do mundo. Além disso, o *detuned* apresenta diferenças bastante significativas quanto ao período de janela imunológica para subtipos não-B, sendo esta grande variação atribuída ao uso de

derivados antigênicos do subtipo B na formulação deste ensaio. Como acontecem com outros métodos diagnósticos, os resultados do BED – CEIA podem apresentar alguma variabilidade, e com a finalidade de aumentar a acurácia do teste, propõe-se a retestagem em triplicata das amostras inicialmente reagentes (CALYPTE BIOMEDICAL CORPORATION, 2008; MURPHY E PARRY, 2008; PAREKH et al. 2002; PAREKH E McDOUGAL, 2005).

O BED – CEIA tem sido utilizado para determinações de incidência do HIV-1 em vários países, incluindo a Etiópia, Ruanda, África do Sul, Uganda, Zâmbia, Zimbábue, China e Estados Unidos (BÄRNIGHAUSEN et al. 2008).

O período de janela para o BED – CEIA tem sido determinado em soroconvertores de pacientes infectados com subtipos A/D (Quênia), B (Holanda) e C (Etiópia e Zimbábue) (PAREKH E MCDUGAL, 2005).

O CDC (2006b; 2007), em nota de recomendação sobre o uso do BED – CEIA em estudos de incidência e após a averiguação de resultados de vários estudos, permite a utilização desse imunoensaio na determinação da incidência do HIV-1 em pesquisas populacionais, de soroconvertores em corte transversal e para pesquisas de medidas de programas de intervenção e prevenção; desde que os resultados sejam ajustados a fim de identificar indivíduos com infecção tardia classificados erroneamente como portadores de infecção recente. Os métodos descritos de ajuste da fórmula de incidência são os de McDougal et al. (2006) e Hargrove et al. (2008), sendo que ambas fornecem resultados similares na maioria dos grupos testados. Também é importante ressaltar que ambos os ajustes tiveram validação limitadas para o subtipo B e C, destacando-se a necessidade da exclusão dos indivíduos sob tratamento antirretroviral (TARV).

Dobbs et al. (2004), avaliando a performance do BED – CEIA diante de um painel de 3000 amostras, provenientes de vários países, verificaram que a variabilidade interoperador (reprodutibilidade entre dois ou mais operadores) e a concordância entre os testes inicialmente positivos para infecção recente e os resultados de suas posteriores triplicatas (confirmatório) foi marcadamente semelhante. Além disso, o mesmo ensaio apresentou um baixo coeficiente de variação (CV) intratestes no caso das triplicatas dos testes confirmatórios, sendo o maior CV menor do que 10% para espécimes com DO inferior a 0.25; para a variabilidade interteste, correspondente entre os valores do ensaio inicial e o confirmatório, o maior CV obtido foi para DO menor que 0.5, variando de 10 – 20%,

porém, menor do que isso para $DO > 0,5$. Outras vantagens relatadas foram a utilização de uma diluição de soro (1:100) mais fácil de se trabalhar do que a da técnica do *detuned*, além do mesmo ensaio possuir antígenos derivados de multi-subtipos, permitindo sua aplicabilidade em grupos populacionais infectados com subtipos variados. Ambos os testes, o BED – CEIA e o 3A11-LS, apresentam características similares quanto ao CV dos controles positivos e negativos, apresentando reprodutibilidade intra-ensaios semelhantes.

Com relação à taxa de falso-positivos para infecção recente pelo BED – CEIA, Parekh et al. (2002) verificaram que de 456 amostras de pacientes apresentando sintomatologia definidora de aids, cerca de 4.38% registraram uma densidade óptica normalizada (DON) abaixo do *cutoff* e foram classificados como infecção recente; e das 178 amostras de pacientes dos quais o tempo de soroconversão era sabido ser maior que um ano, 1.69% também foram classificados da mesma forma, demonstrando que o ensaio possui uma boa especificidade.

A acurácia dos imunoenaios pertencentes ao STARHS, entre eles o BED – CEIA, pode ser afetada por alguns fatores, tais como:

- Subtipo viral: O período em que a infecção é identificada como recente pode variar em relação aos vários subtipos não-B do HIV-1; isso pode ser representativo em regiões onde a epidemia caracteriza-se por ser marcada por vários subtipos distintos.
- Aids e baixa contagem de linfócitos T CD4+: A falha no sistema imunológico associada à doença faz, entre outras ações, declinarem os níveis de anticorpos, causando um impacto negativo na sensibilidade dos testes. Segundo VU et al. (2008), o mesmo parece ocorrer em indivíduos com infecção por longa data que ainda não apresentam aids, o que corrobora os dados de Hallett et al. (2009), que verificaram que a extensão de falso-positivos para infecção recente aumenta com o tempo de infecção, especialmente em países onde a epidemia tem declinado; assim como também aumentam com a idade, sendo mais pronunciado na faixa entre 35-39 anos.
- Terapia antirretroviral (TARV): Foi observado que a TARV, em alguns casos, leva à classificação errônea de infecção tardia como recente; o exato mecanismo desse confundimento não está claro, porém acredita-se que haja uma diminuição da produção dos níveis de anticorpos devido à supressão da replicação viral (MURPHY E PARRY, 2008; VU et al. 2008).

Além destes fatores, o CDC (2007) informa sobre outros casos em que há superestimação de infecção recente pelo BED- CEIA, sendo eles: casos de EIA falso-positivos não confirmados por Western blot ou Imunofluorescência (IMF); presença de infecção crônica, inflamação ou hipergamaglobulinemia ou fatores que alterem a preservação e integridade de amostras, relacionados ao armazenamento, transporte e processamento. A fim de aumentar a acurácia na determinação de casos recentes de HIV-1, Guy et al. (2005) propõe que esses casos são mais adequadamente classificados quando possuem as seguintes características: classificação para infecção recente por método sorológico constante no STARHS, nenhuma evidência de aids (sintomatologia de imunossupressão) ou contagem de células T CD4+ < 200 mm³, história de resultado sorológico negativo ou indeterminado para HIV ou presença de sintomas da síndrome retroviral aguda num período menor que doze meses.

Hallett et al. (2009) relatam que a baixa contagem de linfócitos T CD4+ e uma alta carga viral está mais relacionada com falso-positividade para infecção recente pelo BED-CEIA do que uma alta contagem de CD4+ e uma baixa carga viral. BÄRNIGHAUSEN et al. (2008) chama a atenção para possíveis superestimativas da incidência do HIV-1 em indivíduos denominados de “não-progressores”, nos quais a proporção de IgG anti-HIV-1 pode não chegar à níveis acima do limiar para infecção recente do imunoensaio.

Parekh e McDougal (2005) citam que a performance do BED – CEIA em diferentes populações mostrou-se bastante consistente. Entre as aplicações incluem-se: usuários de drogas injetáveis (UDI), mulheres grávidas e amostras congeladas de estudos de vigilância epidemiológica. Os resultados apresentaram forte associação entre os fatores de risco e a incidência do HIV-1 e permitem verificar a tendência na variação dos níveis de incidência quando amostras de diversos anos são disponíveis para testagem.

McDougal et al. (2006) numa publicação sobre a comparação da incidência da infecção pelo HIV-1 em um estudo de coorte prospectiva, e usando o imunoensaio BED – CEIA, verificaram que o número estimado de soroconvertores foi muito similar nos dois casos no decorrer dos períodos analisados (a cada 6 meses, durante 36 meses). Ambos os métodos (BED – CEIA e a coorte) foram realizados com os mesmos indivíduos soroconvertores, excluindo, dessa forma, possíveis vies de amostragem. Nesse mesmo estudo, os autores ressaltaram a

importância do uso dos fatores de ajustes para o cálculo da incidência, verificando-se um aumento importante da prevalência na coorte: de 3% para 20%, e uma ampla variação na incidência: de 2,94 a 5,45 (incidência por 100 pessoas-ano), calculada apenas com o BED–CEIA, sem ajustes. A variação obtida foi resultado do aumento do número de amostras com infecção tardia durante o seguimento. Entretanto, após o uso dos ajustes para o cálculo de incidência, a estimativa sofreu uma variação bem menor apesar da grande variação na prevalência.

Bärnighausen et al. (2008) em estudo similar ao de McDougal et al. (2006), em relação à comparação de incidência do HIV-1 por estudos de segmento longitudinais e pelo BED – CEIA, utilizando um grande número de amostras provenientes de residentes em uma área rural da África do Sul, constataram uma boa similaridade entre os métodos. Na medida longitudinal, a taxa de incidência foi de 2.87 por 100 pessoas por ano, enquanto que, pelo imunoensaio, a variação foi de 3.03 e 3.19 por 100 pessoas por ano, sendo a mesma correspondente ao tipo de fórmula de ajuste utilizada. É importante salientar que os autores utilizaram um ϵ (taxa de falso-positivos) próprio para os cálculos, obtido pelos soroconvertores das amostras analisadas, permitindo medidas mais acuradas da incidência local.

Em um estudo para a averiguação da incidência por três diferentes metodologias (BED – CEIA, detuned e teste de avidéz com AXSYM HIV ½ gO) realizado em uma coorte de pacientes na República Dominicana, Gupta et al. (2007) verificaram uma boa correlação entre os três testes para a determinação das incidências, sendo de 1.4%, 0.9% e 1.0% utilizando o detuned, teste de avidéz e o BED – CEIA, respectivamente, denotando a possibilidade desses testes virem a ser utilizados em conjunto com o objetivo de aumentar o valor preditivo do diagnóstico de infecção recente. Dentro da mesma linha de comparação de métodos de determinação de incidência, Chawla et al. (2007) também verificaram uma alta correlação entre o teste de detuned e o de avidéz.

2.3 A Incidência de Infecções Recentes pelo BED – CEIA e a Dinâmica da Epidemia pelo HIV

2.3.1 No Mundo

Quando realizado a determinação do número de infecções recentes no ano de 2006 em 33 estados e 5 territórios americanos, utilizando o BED – CEIA e métodos estatísticos, incluindo dados oficiais de censo, o CDC constatou que, entre os territórios, Porto Rico obteve a segunda maior taxa de infecção para o HIV. Os resultados apontaram para uma estimativa de 1440 novos infectados (com idade superior a 13 anos), resultando em uma taxa de incidência de 45 novos casos por 100000 pessoas, sendo duas vezes maior que dos outros 50 estados americanos. Uma observação importante sobre a maior taxa de incidência, é que, geralmente, o número de diagnóstico de HIV é maior em áreas metropolitanas e com alta densidade populacional, sendo importante salientar que o território de Porto Rico possui uma densidade populacional quatorze vez maior que a dos Estados Unidos (CDC, 2006c).

Um fato importante para utilização do BED – CEIA foi o seu emprego por Hall et al. (2008) para a estimativa da incidência do HIV nos Estados Unidos, nacionalmente, no ano de 2006. O ensaio foi realizado em 6864 pacientes, sendo que 31% foram classificados como infecção recente, e métodos estatísticos apropriados foram utilizados para a determinação da incidência nacional. A taxa de incidência de novos infectados nos Estados Unidos neste ano ficou em 22.8 por 100000 habitantes. Os segmentos mais afetados foram os homens que fazem sexo com homens (HSH), representado 53% dos novos casos. A taxa de incidência do HIV foi sete vezes maior para negros (83.7 por 100000hab) do que para brancos (11.5 por 100000hab), sendo que para hispânicos, outro grupo representativo na incidência, a taxa ficou em 29.3 por 100000 habitantes.

Com relação à dinâmica da epidemia americana, os níveis de incidência aumentaram drasticamente até meados da década de 80, chegando a aproximadamente 130000 novas infecções por ano, apresentando um decréscimo a partir do início dos anos 90, com pequeno aumento no final desta década,

estabilizando-se, em seguida, até os dias atuais em um patamar de 55000 novas infecções por ano. Em relação aos achados epidemiológicos segue o seguinte:

- Quanto às categorias de transmissão:

1- HSH e UDI perfaziam o número predominante de casos novos durante a década de 80, havendo uma queda acentuada desde então. Porém, houve um novo aumento em HSH na década atual.

2- Ressalta-se o aumento de casos em transmissão heterossexual a partir do início dos anos 90, tendo seu pico de incidência no final desta década, aproximando-se da taxa de incidência dos HSH. Entretanto, a disparidade entre os grupos acentuou-se no início da década atual, devido à uma diminuição da incidência entre heterossexuais e aumento entre HSH.

- Em relação aos grupos raciais e étnicos:

1- A incidência anual entre negros ultrapassou a de brancos no final da década de 80, quando a incidência entre os brancos começa a diminuir e se estabilizar.

2- A incidência entre os hispânicos segue a mesma tendência dos negros (HALL et al., 2008).

Ainda em relação à dinâmica da epidemia nos Estados Unidos, verifica-se que HSH de todas as raças e grupos étnicos, negros americanos e hispânicos constituem os grupos mais afetados pelo HIV, enquanto a faixa etária mais atingida foi a de 30 a 40 anos. Há um grande impacto da epidemia em negros americanos, que perfazem 12% da população dos Estados Unidos, e representam 46% dos casos novos de HIV (CDC, 2008).

Em estudo abordando a tendência temporal da soroincidência e da soroprevalência do HIV em pacientes de uma clínica de tratamento em doenças infecciosas em São Francisco, entre 1989 e 1998, Schwarcz et al. (2001) observaram que a prevalência declinou significativamente, no período analisado, na maioria dos grupos de risco e demográficos abordados, com exceção para as pessoas com gonorréia, a qual aumentou significativamente. Para a incidência, não houve uma demonstração de tendência temporal, havendo flutuações em suas taxas.

Nesheim et al. (2005) relatam um aumento da proporção de casos de infecção pelo HIV entre mulheres nos Estados Unidos no início desta década, perfazendo cerca de 29% do total de casos, sendo que na faixa etária de 13-19 anos, a proporção atinge 57% dos casos reportados. Os mesmos autores utilizaram

o BED – CEIA para verificar a incidência do HIV-1 em mulheres gestantes e constataram que, do total de 203 amostras testadas, 28 (13.8%) tiveram resultados indicando infecção recente, representando uma incidência média de 2.4 por 1000 gestantes por ano.

Em trabalho realizado em clínica para tratamento de DST em Baltimore – Estados Unidos, Mehta et al. (2006) verificaram que o risco de soroconversão era aumentado com a idade, exposição com parceiros positivos para HIV ou sífilis, uso de drogas ilícitas, contato recente com mais de dois parceiros sexuais, achados de úlcera genital na consulta clínica, diagnóstico de gonorréia e diagnóstico de sífilis.

Na Alemanha registrou-se um aumento de mais de 80% no número de novos infectados no período entre 2001 e 2006. Em um estudo piloto para averiguação da proporção de infecções recentes detectadas em uma coorte de 132 pacientes em Berlim, utilizando o BED – CEIA, verificou-se uma proporção de 50.9% de infecções recentes, sendo uma frequência de 54.4% para HSH e uma média de 16.1% para outras categorias de exposição. Porém, há ressalvas para o viés de seleção de amostra, com um grande número de HSH e uma subrepresentação de outros grupos (BÄTZING-FEIGENBAUM et al., 2009). Nessa mesma pesquisa, quando se realizou a comparação entre características dos HSH com infecção recente e tardia, os primeiros apresentaram maior frequência na faixa etária entre 20 – 29 anos, maior relato de sintomas clínicos relacionados à soroconversão e maior média de carga viral, entretanto, fatores como grau de instrução e média de contagem de células T CD4+ não diferiu significativamente.

No Reino Unido, Fisher et al. (2007) em trabalho realizado parte com amostras congeladas e parte com amostras obtidas prospectivamente de pacientes diagnosticados com infecção pelo HIV, observaram que de um total de 1526 amostras utilizadas para o estudo, 715 eram provenientes de indivíduos recentemente diagnosticados para a infecção pelo HIV. Destes, 228 (32%) foram identificados como infecção recente pelo imunoensaio utilizado, o Vironostika HIV-1 Microelisa System assay – BioMérieux UK Ltd, Basingstoke, UK, ressaltando-se que 23 indivíduos (10%) foram considerados terem sido incorretamente diagnosticados para infecção recente, por apresentarem diagnóstico de aids, média de CD4+ inferior a 50 células/mm³ ou carga viral indetectável no momento da coleta. Os mesmos autores revelaram que a combinação da testagem sorológica para infecção recente com outros métodos aumentaria o número de infecção recente de

228 para 237 e que, se o imunoensaio do STARHS não houvesse sido utilizado, apenas 149 indivíduos seriam classificados como infecção recente, havendo, desta forma, uma grande subnotificação.

Na África do Sul, Rhele et al. (2007) utilizaram o BED – CEIA para a medida da incidência nacional em maiores de 2 anos de idade e verificaram que a faixa etária de 15-24 anos apresentou maior incidência, com 2.2%/ano, superior a obtida nos maiores de 25 anos (1,7%/ano); na faixa etária de 2 a 14 anos a incidência foi de 0.5%/ano. Entre os negros, a incidência foi de 1.8%/ano, sendo nove vezes mais alta que em brancos, sendo de apenas 0.2%/ano. A incidência entre as mulheres teve seu pico na faixa etária de 20-29 anos, sendo de 5.6%/ano, cerca de seis vezes a taxa masculina no mesmo período, enquanto que a incidência masculina cresce mais lentamente e tem seu pico entre 30-39 anos com 2.7%/ano; esse achado revela possíveis diferenças na dinâmica da transmissão entre os sexos.

Karita et al. (2007), em outro estudo realizado no continente africano, utilizando o BED – CEIA, observou taxas de incidência variadas em algumas cidades de Uganda e do Quênia, sendo: Masaka= 6.1% e Kakira= 6.0% em Uganda e Kilifi= 3.5% e Nairobi= 3.4% no Quênia.

Em Uganda, no ano de 2005, Mermin et al. (2008) verificaram que dos 18525 participantes da pesquisa com abrangência nacional, 1092 (6%) foram diagnosticados para HIV, denotando uma alta prevalência, desse total, 1023 amostras foram testadas para o BED – CEIA e 172 (17%) foram categorizadas como infecção recente, sendo a incidência média obtida de 1.8 infecções por 100 pessoas-ano. Entre os fatores de risco associados à infecção recente pelo HIV, foram relacionados o sexo feminino; relato de mais de dois parceiros sexuais no último ano; apresentar infecção para o Vírus do Herpes Simplex 2 (HSV-2); reportar acometimento de DST no último ano e entre os homens, não ter circuncisão.

Na China, HSH perfazem a segunda categoria de transmissão mais envolvida em número de casos novos para HIV, ficando atrás apenas dos UDI. Em trabalho para detecção em infecção recente entre HSH em Beijing – China utilizando o BED - CEIA, Li et al. (2008) verificaram em 1067 indivíduos testados, entre 2005 e 2006, uma incidência estimada de 2.9% ao ano em 2005 e 3.6% em 2006. Em 2006, também foi observado uma maior prevalência, com um total de 4.8% de pacientes HIV positivos, enquanto em 2005 a prevalência foi de 3.23%.

Em estudo conduzido no Camboja por Saphonn et al. (2005) para a determinação de taxas de incidência anuais, de 1999 a 2002, entre diferentes grupos populacionais: mulheres em atendimento pré-natal, mulheres profissionais do sexo, mulheres que, indiretamente, estão envolvidas no comércio sexual e policiais, utilizando o BED – CEIA, verificou-se que, no transcorrer do tempo, apenas para o grupo de mulheres atendidas em pré-natal não houve queda na taxa de incidência, entretanto, após análise em relação ao local de origem, demonstrou-se que a incidência desse grupo, em áreas rurais, está aumentando. A maior queda foi observada entre profissionais do sexo, que em 1999 apresentaram uma taxa de 13.90 por 100 pessoas-ano e, em 2002, caiu para 6.45 por 100 pessoas-ano, entretanto, no grupo dos policiais, a queda da incidência também apresentou diferença estatisticamente significativa, 1.74 por 100 pessoas-ano em 1999 a 0.26 em 2002; o grupo das mulheres que, indiretamente estão envolvidas no comércio sexual apresentou a mesma tendência, porém, sem uma grande significância.

2.3.2 No Brasil

De acordo com dados sobre as taxas de incidência em casos de Aids publicados pelo Boletim Epidemiológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009), verificou-se que, embora esteja em patamares elevados, a taxa de incidência de novos casos encontra-se estabilizada desde o ano 2000, sendo de 18.2/100000 hab. em 2008. As Regiões Sudeste e Centro-Oeste apresentaram tendência de queda, enquanto que as outras regiões mantiveram crescimento nos últimos anos. Em relação ao sexo, as maiores taxas estão na faixa etária de 30-49 anos, porém, verifica-se um incremento na faixa etária de maiores de 50 anos; a razão de casos de Aids entre os sexos (homem:mulher) permaneceu de 1.5:1, sendo que em 2008, a taxa de incidência foi de 22.3 e 14.2 casos de Aids/100000 hab. entre homens e mulheres, respectivamente. Na Região Nordeste, foi apontada a menor taxa de incidência, sendo de 11.3/100000 hab. comparadas com a de 29.3 da Região Sul e 19.2 da Região Sudeste.

O monitoramento da dinâmica da epidemia em gestantes, feita por meio da detecção de soropositividade para o HIV durante a gestação, é determinado pelo

coeficiente de detecção por 1000 nascidos vivos. Esse coeficiente encontra-se estável, no País, desde 2003, sendo de 1.7 por 1000 nascidos vivos, em 2008. Na Região Nordeste, em 2008, esse coeficiente foi de 0.7, sendo de 1.1 em Pernambuco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Rezende et al. (2009) relataram uma prevalência média de 0.61% na população entre 15-49 anos, sendo de 0.41% em mulheres e 0.82% em homens. É importante ressaltar que, na faixa etária de 13-19 anos, o número de casos de Aids é maior entre meninas, numa razão de (0.8:1), sendo esta inversão observada desde o ano de 98. Verifica-se também que, em indivíduos do sexo masculino, houve aumento da proporção de casos de Aids em heterossexuais e estabilização entre HSH a partir de 2000, com queda entre UDI. Porém, entre homens de 13-24 anos, observa-se um aumento da proporção de casos de Aids na categoria dos HSH, nos últimos anos.

Bassicheto et al. (2009) analisaram a proporção de infecções recentes em alguns CTA da cidade de São Paulo e, dentre os 6000 pacientes testados, 194 foram determinados como HIV positivos, perfazendo uma prevalência de 3.2%, sendo maior entre homens (4.0%), do que em mulheres (2.1%). Entre os indivíduos HIV positivos, 15% foram classificados como infecção recente, com a utilização do imunoensaio Vironostika HIV-1 Micro-ELISA, obtendo-se uma incidência média de 0.53%/ano; O padrão de idade entre os indivíduos determinados como infecção recente variou de acordo com o sexo, havendo maior associação com homens mais jovens, nos quais a incidência aumentou significativamente depois do 20 anos, tendo o seu pico aos 25 anos; para as mulheres a tendência de aumento da incidência foi após os 25 anos, tendo ápice aos 35 anos. Esses dados corroboram aos achados de outra pesquisa realizada em São Paulo, onde, dentre 485 pacientes com infecção pelo HIV, 57 (12%) foram determinados como infecção recente (Bassicheto et al. 2008), sendo também verificado uma maior proporção de infecções recentes em indivíduos mais jovens.

Oliveira (2006), em investigação realizada com amostras de soroteca de um CTA da Região Metropolitana de São Paulo, verificou que dentre as 846 amostras analisadas, a prevalência da infecção pelo HIV foi de 5.44%, sendo que das 46 amostras positivas, 42 foram testadas pelo Vironostika LS (menos sensível), tendo 12 (28,6%) classificadas como infecção recente. A incidência estimada foi de 3.3/100 pessoas-ano, demonstrando uma alta prevalência e incidência.

Em outro trabalho realizado em amostras HIV positivas congeladas de um CTA em Santos – São Paulo, obtidas entre 1996 e 1999 a fim de avaliar a tendência temporal da soroincidência do HIV naquela região, Alves et al. (2003) detectaram uma alta prevalência da infecção pelo vírus (7.1%), com 555 amostras positivas entre 7794 testadas. Das 555 amostras, 350 (63%) foram avaliadas para determinação da incidência por métodos sorológicos (STARHS), sendo 36 (10.3%) positivas para infecção recente, perfazendo uma incidência geral de 2.0% pessoas/ano. A soroincidência foi maior entre homens do que entre as mulheres: 2.7% e 1.2%, respectivamente, e com relação à tendência temporal das taxas de incidência, verificou-se que a mesma permaneceu estável entre os homens, embora tenha aumentado significativamente entre as mulheres.

Com relação à determinação da incidência do HIV-1 em gestantes, Oliveira et al. (2005), encontraram, na cidade de São Paulo, 18 entre 106 gestantes (17%) diagnosticadas como infecção recente, sendo a estimativa anual da incidência do HIV-1, nesse grupo, calculada entre 1999 e 2002, de 0.22 por 100 gestantes/ano.

No Rio de Janeiro, Merçon et al. (2009) encontraram uma prevalência de 7.5% e uma soroincidência de 1.39 por 100 pessoas-ano entre usuários de um Centro de Testagem e Aconselhamento, em um total de 7379 pessoas, no período de junho de 2006 a abril de 2007. Foi observada uma maior soroincidência entre HSH (6.26% por 100 pessoas-ano) do que entre heterossexuais masculinos e mulheres (1.20 e 0.66 por 100 pessoas-ano, respectivamente).

Em trabalho realizado na Região Sul do Brasil, Brígido et al. (2007) encontraram, em duas cidades de Santa Catarina, uma incidência de 2.6 pessoas-ano, utilizando o BED – CEIA, em um total de 76 amostras testadas; jovens entre 13-23 anos foram mais associados com infecção recente, sendo que a média de idade de 29 anos dos pacientes com infecção recente foi significativamente menor que entre os pacientes com infecção crônica, com média de 35 anos. É importante relatar que o subtipo C foi o mais detectado, embora, a taxa de infecção recente foi maior entre os pacientes do subtipo B (38%, contra 16% do subtipo C). A prevalência de resistência antirretroviral foi similar entre os casos de infecção recente e tardia.

Ferreira et al. (2008) encontraram uma prevalência de 4,6% de infecção pelo HIV-1 em Curitiba, totalizando 38 pacientes infectados num total de 820 analisados, destes, 32 foram testados para o BED – CEIA e 8(25%) foram classificados como

infecção recente. A estimativa de incidência foi de 2.86 pessoas/ano. Esse estudo detectou um dado relevante, ao verificar que no subtipo C preponderou a taxa de infecções recente (63%), estando o B com 18%, sendo, a maioria dos pacientes do sexo masculino. O predomínio de HSH entre as amostras com subtipo B (65%) e subtipo C (43%), chama a atenção para possíveis mecanismos de maior disseminação viral nesse grupo populacional. Todos os casos de infecção recente tiveram um tropismo R5, e entre os com infecção tardia, 14% tiveram tropismo X4.

Dados do Programa Estadual DST/AIDS de Pernambuco (PROGRAMA ESTADUAL DST/AIDS, 2009) apontam para uma tendência de crescimento de casos de AIDS entre as mulheres, chegando a uma razão de sexo de 1.4:1 (homens/mulheres). Outra característica importante é a heterossexualização da epidemia no estado, onde este grupo representou, nos últimos anos, cerca de 70.3% dos casos de AIDS notificados contra 27.9% em HSH, além da interiorização da mesma, sendo que, atualmente, 169 municípios do estado (91.4% do total) apresentam, pelo menos, um caso notificado. A taxa de incidência de casos de AIDS em Pernambuco de 15,1/100000 hab., sendo a décima quinta do País e a maior da Região Nordeste, estando a cidade do Recife como a décima primeira capital do País e a primeira do Nordeste com maior incidência (32,4/100000 hab.) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Entretanto, esses dados apontam para infecções antigas baseadas em notificação de pacientes em fase avançada da doença (ex. Contagem de linfócitos T CD4+ $\leq$ 350 células/mm³), não havendo estudos de infecção recente utilizando métodos sorológicos no Estado de Pernambuco, nem mesmo na Região Norte e Nordeste do País.

3 PERGUNTA CONDUTORA

Qual a incidência de infecção recente pelo HIV-1, obtida pelo imunoensaio BED – CEIA, em indivíduos testados em dois centros de Testagem e Aconselhamento da Região Metropolitana do Recife no período de 2006 a 2009?

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- Estimar a incidência anual e os fatores associados com infecção recente e tardia do HIV-1 em dois Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) - CTA-Cabo e CTA-Paulista - da Região Metropolitana do Recife, nos períodos de 2006 a 2009.

4.2 Objetivos Específicos

- Estimar a incidência anual do HIV-1 no CTA-Cabo no período de 2006 a 2009 utilizando o imunoensaio BED - CEIA.

- Estimar a incidência anual do HIV-1 no CTA-Paulista no período de 2006 a 2009 utilizando o imunoensaio BED - CEIA.

- Determinar a prevalência anual nos períodos estudados nos CTA-Cabo e CTA-Paulista e compará-los com a incidência estimada pelo imunoensaio BED – CEIA.

- Comparar características sociodemográficas e de exposição ao HIV dos pacientes com infecção recente e tardia.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho de Estudo e Fonte dos Dados

Trata-se de um estudo transversal, no qual utilizou-se amostras congeladas de soro de pacientes diagnosticados como sorologia positiva para HIV, obtidas das sorotecas de dois CTA da Região Metropolitana do Recife (CTA-Cabo e CTA-Paulista), para a determinação da incidência anual desta infecção no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2009. O diagnóstico da infecção pelo HIV foi realizado de acordo com as normas do Ministério da Saúde do Brasil, nas quais às amostras com resultados reagentes ou indeterminados em testes de enzimaímunoensaios procedeu-se à realização de uma imunofluorescência (IMF) ou Western Blot (WB) como testes confirmatórios, sendo que para as amostras repetidamente positivas ou indeterminadas, foi requerida outra coleta para nova testagem sorológica, como determina as portarias 59 GM/MS de 28 de janeiro de 2003 e, mais recentemente, a portaria SVS/MS nº 151, de 14 de outubro de 2009.

Todos os pacientes foram incluídos uma única vez em cada ano de estudo, mesmo aqueles que haviam realizado mais de uma coleta ao ano. Para o cálculo de incidência e prevalência foram considerados aqueles pacientes diagnosticados sorologicamente para a infecção pelo HIV que apresentassem as seguintes características: 1- Não ter sido submetido a tratamento antirretroviral; 2- Não constituir caso de transmissão vertical e 3- Não possuir sorologia prévia para infecção pelo HIV em um período maior que seis meses da data da coleta constada no CTA de origem.

De um total de 37876 pacientes atendidos em ambos os CTA no período analisado, sendo 14014 do CTA-Paulista e 23862 do CTA-Cabo, 497 foram identificados como portadores da infecção pelo HIV (sendo 179 do CTA-Paulista e 318 do CTA-Cabo). No CTA-Paulista, foram excluídos 10 pacientes HIV positivos para a determinação do cálculo de incidência (08 tinham sorologia positiva prévia para HIV, 01 constituiu caso de transmissão vertical e 01 estava em tratamento antirretroviral), sendo 03 indivíduos de 2006, 02 de 2007, 03 de 2008 e 02 de 2009, portanto, foram avaliados 169 indivíduos elegíveis para a determinação de infecção

recente e cálculo de incidência neste CTA. Dos pacientes diagnosticados para HIV-1 elegíveis para a testagem pelo BED – CEIA, dispunha-se de 158 (93,5%) de alíquotas de soros disponíveis no CTA-Paulista e 217 (68,2%) no CTA-Cabo. Dados sociodemográficos e de exposição ao HIV foram obtidos a partir dos bancos de dados dos CTA, por meio de questionário padronizado individual (APÊNDICE A).

Como as amostras foram provenientes de sorotecas de indivíduos HIV positivos, a pesquisa não utilizou nenhum dado adicional, nem coleta de novas amostras, portanto, não houve contato direto com os pacientes, não constituindo uma pesquisa direta com seres humanos, tampouco, utilizaram-se dados que permitissem a identificação de indivíduos na pesquisa, garantindo o seu total anonimato.

5.2 Categorização das Variáveis de Coleta dos Dados

5.2.1 Variável Dependente

Neste estudo foi categorizada como variável dependente o tempo de infecção pelo HIV-1 (infecção recente ou tardia), determinado pelo imunoensaio BED – CEIA.

5.2.2 Variáveis Independentes

As variáveis independentes foram categorizadas como:

- Origem da amostra: Local das sorotecas onde as amostras foram obtidas. Categorizadas como: 1 – Cabo; 2- Paulista.
- Ano de diagnóstico da infecção pelo HIV: Ano da primeira coleta com resultado positivo, posteriormente confirmada conforme portaria do Ministério da Saúde. Categorizadas como: 1-2006; 2- 2007; 3- 2008; 4- 2009.
- Sexo: Gênero do paciente. Categorização: 1- Feminino; 2- Masculino.

- Gestação: Caso de gravidez, relatado pela paciente no momento da coleta. Variável nominal dicotômica: sim/não.
- Idade: Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data da primeira coleta com resultado positivo para a infecção pelo HIV-1. Variável quantitativa discreta.
- Orientação sexual: Referente ao tipo de exposição sexual relatada pelo paciente. Categorizada como: 1- Heterossexual; 2- Homossexual; 3- Bissexual.
- Profissional do Sexo: Indivíduos que informaram práticas sexuais de forma remunerada. Variável nominal dicotômica: sim/não.
- Parceiro HIV+: Indivíduos que relataram práticas sexuais, no passado ou na época da realização do exame, com parceiros portadores da infecção pelo HIV. Variável nominal dicotômica: sim/não.
- Pacientes de Clínicas de DST: Pacientes que estão sob tratamento ou acompanhamento de profissionais ligados a clínicas de DST. Variável nominal dicotômica: sim/não.
- Pacientes com Tuberculose: Pacientes com casos confirmados de tuberculose, encaminhados ao CTA para a realização da sorologia anti-HIV. Variável nominal dicotômica: sim/não.
- Hemotransfusão: Relato de hemotransfusão, em algum período da vida, pelo paciente. Variável nominal dicotômica: sim/não.
- Escolaridade: Grau de instrução educacional. Categorizada em anos: 1- ≤ 8 anos; 2- > 8 anos.
- Inserção no Mercado de Trabalho: Relato do indivíduo se possui ou não alguma atividade profissional remunerada. Categorizada como: 1- Empregado; 2- Autônomo; 3- Desempregado; 4- Estudante; 5- Dona de casa; 6- Aposentado.
- Estado Civil: Estado civil relatado no momento da primeira coleta para a sorologia anti-HIV. Categorizado como: 1- Solteiro; 2- Casado; 3- Divorciado/Separado; 4- Viúvo.

5.3 Padronização das Técnicas

5.3.1 Sorologia para Determinação de Infecção Recente pelo HIV

Um esquema simplificado das etapas do ensaio está representado na figura1:

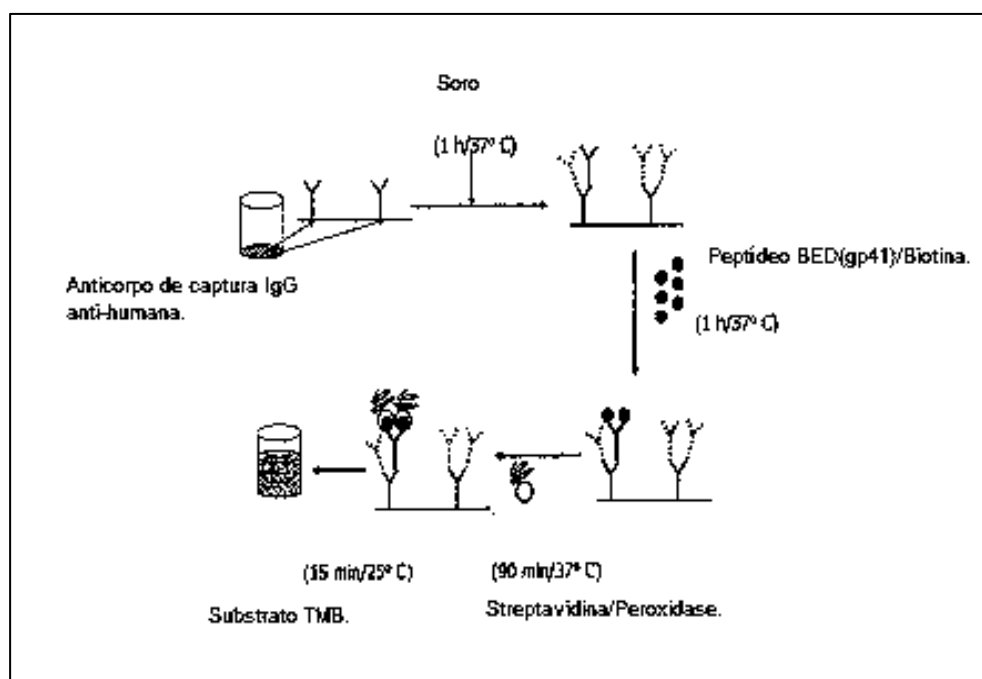


Figura 1 – Esquematisação das etapas do imunoenensaio BED – CEIA.

Dentre os anticorpos ligados à fase sólida; IgG anti-HIV é mostrada por linhas sólidas, enquanto que IgG não anti-HIV são representadas por linhas partidas. TMB: tetrametilbenzidina; Strep: estreptavidina.

Fonte: Dobbs et al. (2004).

O teste imunoenzimático de captura HIV-1 BED Incidence EIA (Calypte Biomedical Corporation – Oregon, USA) foi utilizado para a determinação dos portadores de infecção recente, deste modo, estimando a incidência anual (CALYPTE BIOMEDICAL CORPORATION, 2008).

O BED – CEIA baseia-se na captura e detecção do aumento proporcional de anticorpos anti-HIV no soro com o decorrer da infecção. Esse teste foi desenvolvido utilizando um peptídeo sintético que incorpora sequências imunodominantes da gp41 derivado de múltiplos subtipos (BED), melhorando sua performance diante de diferentes subtipos virais. A reatividade do ensaio está relacionada à proporção de

IgG no soro que é dirigida contra sequências imunodominantes da gp41 do HIV em relação à IgG total, e seu aumento relativo é expresso através da densidade óptica normalizada (GUPTA et al. 2007).

Todas as amostras encontravam-se armazenadas a -20°C nas sorotecas dos CTA envolvidos na pesquisa. Seguiu-se o seguinte processo metodológico:

1 - As amostras de soro dos pacientes, calibradores, controles negativos, controles positivos alto e baixo foram inicialmente diluídos em tampão diluente numa proporção de 1:101, e uma alíquota de 100µl destas diluições foram pipetadas nas cavidades de uma microplaca de enzimaímunoensaio revestida com uma imunoglobulina anti-IgG humana que tem a especificidade de se ligar a IgG anti-HIV e IgG não anti-HIV, caracterizando, desta forma, um ensaio imunoenzimático competitivo.

2 - Incubou-se a placa por 60 minutos à 37°C processando-se, logo depois, sua lavagem em uma lavadora automática. A lavagem foi realizada em quatro ciclos com dispensação de 300µl por cavidade de tampão de lavagem.

3 - Adicionou-se 100µl do peptídeo HIV-1 BED diluído para 1:1001 em tampão diluente (vortexar antes e após diluição) em cada cavidade. O peptídeo HIV-1 BED constitui-se de um antígeno derivado da gp41 de multisubtipos virais.

4 - Procedeu-se a nova incubação por 60 minutos a 37°C, seguido de nova lavagem da placa (semelhante ao item 2).

5 - Houve a adição de 100µl do conjugado estreptavidina diluído em 1:1001 com tampão diluente (vortexar antes e após diluição), seguido de incubação de 90 minutos à 37°C, realizado, em seguida, mais um ciclo de lavagem da placa, como descrito no item 2).

6 - Adicionou-se 100µl do substrato de tetrametilbenzidina (TMB) e procedeu-se à incubação por 15 minutos à temperatura ambiente e por último, pipetou-se 100µl da solução de bloqueio (ácido sulfúrico 1N), sendo a leitura da reação realizada em leitora de densidade óptica a 450 nm.

Densidades ópticas normalizadas (DOn) são obtidas a partir da seguinte fórmula:

DOn dos controles = mediana da DO dos controles / mediana da DO do calibrador.

DOn da amostra = DO da amostra / mediana da DO do calibrador.

Para interpretação dos resultados, segue-se o fluxograma descrito pelo fabricante (figura 2), onde:

$DO_n > 1.2$ = Infecção tardia.

$DO_n \leq 1.2$ = Repete-se o teste em triplicata para confirmação.

Na repetição do teste em triplicata, se:

$DO_n > 0.8$ = Infecção tardia.

$DO_n \leq 0.8$ = Infecção recente.

Neste caso, utiliza-se a mediana da DO das amostras para o cálculo da DO_n da amostra (CALYPTE BIOMEDICAL CORPORATION, 2008).

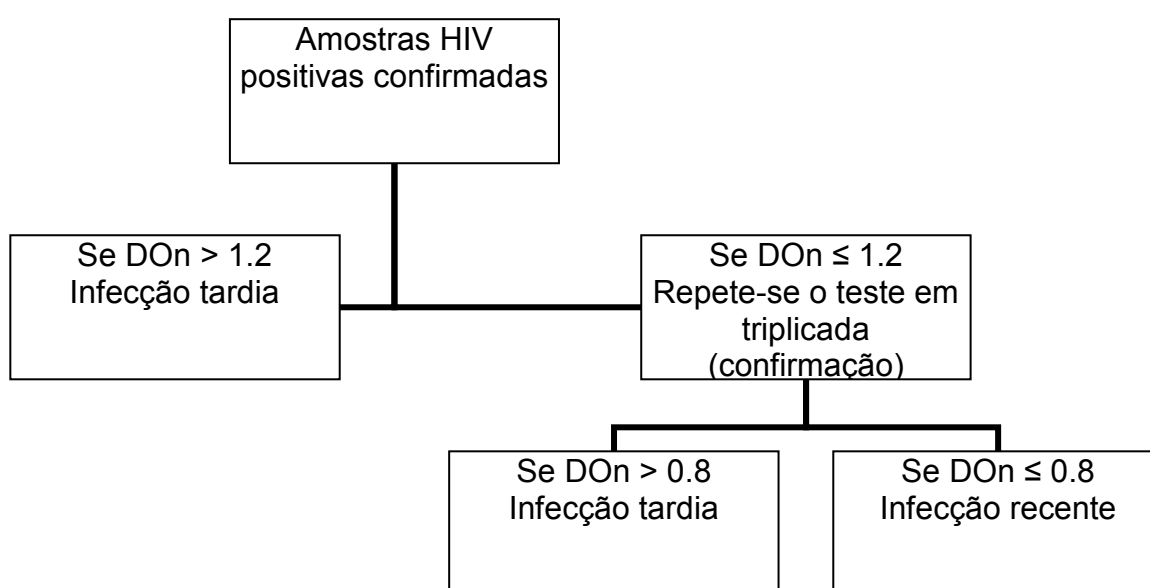


Figura 2 – Algoritmo para testagem de amostras para detecção de infecção recente pelo HIV-1.

Valores normalizados permitem melhor avaliação da variação dos resultados intra e inter-ensaios.

O ponto de corte (*cut off*) de 0.8 foi selecionado por estar relacionado a resultados com uma menor taxa de classificação errônea (falso-positivos) de indivíduos com infecção tardia como infecção recente, sendo o ponto de corte do fabricante (McDOUGAL et al. 2006).

O fabricante disponibiliza um software para facilitar a validação e cálculos destes resultados através do site <http://www.calypte.com>, o qual foi utilizado nesse estudo.

5.4 Análise Estatística

5.4.1 Cálculo da Incidência e Fatores de Ajuste

O imunoensaio BED – CEIA determina a incidência do HIV-1 pelo número de novas infecções em 100 pessoas em risco/ano, sendo, deste modo, expresso em porcentagem de novos casos por ano. Vale ressaltar que a sensibilidade do ensaio relaciona-se à proporção de amostras recentes que apresentam um teste positivo para o BED – CEIA (DOn abaixo do *cut off*) e a especificidade é a proporção de amostras não-recentes (provenientes de indivíduos com infecção tardia) que apresentam o teste negativo (DOn acima do *cut off*) (McDOUGAL et al. 2006).

O cálculo inicial da incidência foi realizado através da seguinte fórmula (CDC, 2006a):

$$I = \frac{(365/w) R}{N + (365/w)(R/2)} \times 100$$

Onde:

w= Período de janela imunológica em dias (duração máxima de soropositividade para o teste de infecção recente, BED – CEIA). Definido pelo CDC-USA em 155 dias.

R= Total de amostras classificadas como infecção recente no BED – CEIA.

N= Total de amostras HIV negativas.

Entretanto, o CDC (CDC, 2006b) preconiza que o cálculo de incidência deve ser ajustado para minimizar falsas classificações de indivíduos com infecção tardia identificados como infecções recentes. Para fim de ajuste do cálculo de incidência, utilizou-se a fórmula proposta por McDougal et al (2006). Segundo o qual o ajuste é realizado pela determinação de um fator de ajuste (F) que é função da sensibilidade e especificidade do teste, além da proporção de casos positivos determinados pelo mesmo:

$$F = \frac{(R/P) + \gamma - 1}{(R/P)(\alpha - \beta + 2\gamma - 1)}$$

Onde: F= Fator de correção para o cálculo de incidência.

R= Total de amostras positivas no teste BED – CEIA.

P= Total de amostras HIV positivas.

y = Especificidade do BED – CEIA em um período maior do que o dobro do período de janela ($>2w$), sendo $y = 0.9443$.

α = Sensibilidade do BED – CEIA para a determinação de infecção recente dentro do período de janela ($\leq w$), sendo $\alpha = 0,7682$.

β = Especificidade do BED – CEIA em um intervalo imediatamente após e igual em duração ao período de janela ($>w$ a $\leq 2w$), sendo $\beta = 0,7231$.

Em seguida, aplica-se este fator na fórmula de incidência:

$$I = \frac{(F)(365/w) R}{N + (F)(365/w)(R/2)} \times 100$$

O intervalo de confiança (IC) 95% para a incidência foi calculado por fórmula recomendada pelo CDC e descrita por McDougal et al. (2006):

$$IC\ 95\% = I \pm 1,96 [I/\sqrt{R}].$$

Onde: I= Incidência.

R= Número de infecções recentes detectadas pelo BED – CEIA.

Para a realização dos cálculos de incidência não-ajustada, bem como para seus ajustes de correção necessários, utilizou-se o programa Excel spreadsheet utilizado pelo CDC (USA), fornecido cordialmente pelo Dr. Bharat Parekh.

A quantidade de alíquotas testadas para infecção recente foi inferior ao número de amostras HIV positivas, devido a indisponibilidade de algumas amostras. Desse modo, houve uma extrapolação dos resultados do número de infecções recentes observadas com as alíquotas disponíveis, em relação à quantidade total de amostras HIV positivas, através da seguinte razão: (número de amostras HIV positivas / número de amostras disponíveis para testagem pelo BED – CEIA), assumindo que a proporção de amostras com resultado positivo para infecção recente era o mesmo entre as amostras analisadas e as perdidas.

5.4.2 Análise das Variáveis

Na análise, adotou-se como variável dependente o tempo de infecção pelo HIV-1 (recente ou tardia), determinado pelo imunoensaio BED-CEIA. A incidência anual do HIV-1 foi calculada como porcentagem de novos casos/ano, aplicando os resultados da sorologia do BED-CEIA às fórmulas citadas no item 5.4.1. A prevalência foi calculada como a razão entre o número de casos diagnosticados para infecção pelo HIV-1 em relação ao total de pacientes atendidos. Calculou-se o IC95% tanto para incidência quanto para a prevalência.

As variáveis qualitativas foram expressas pelas freqüências relativas (percentuais) e absolutas (N). Para variáveis quantitativas foram utilizadas mediana e intervalos interquartílicos para indicar a variabilidade dos dados. Para comparar as distribuições de frequência das variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Para valores menores do que 0.05 ($p\text{-valor} < 0.05$) consideramos a associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Foram utilizados os softwares: MSOffice Excel versão 2000 para o gerenciamento do banco de dados; SPSS for Windows versão 12.0 (Statistical Package for the Social Science), para a execução dos cálculos estatísticos.

5.5 Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães – Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, sob o número de registro: 429/2009, conforme normas para a pesquisa envolvendo seres humanos pela resolução 196/96.

Não foi obtido o consentimento pós-informação dos sujeitos da pesquisa, por se tratar de levantamento sorológico anônimo desvinculado, a partir de amostras de soroteca.

6 ARTIGO

**Incidência de Infecção Recente pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana em dois Centros de Testagem e
Aconselhamento (CTA), Pernambuco – Brasil: 2006 a 2009.**

Incidência de Infecção Recente pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em dois Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), Pernambuco – Brasil: 2006 a 2009.

Incidence of recent infection by Human Immunodeficiency virus in two Voluntary Counseling and Testing Centers (VCT), Pernambuco – Brazil: 2006 to 2009.

Kledoaldo Oliveira de Lima^{1,2}

Daniela Medeiros Salustiano^{1,3}

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho¹

Ana Maria Salustiano Cavalcanti¹

Heloísa Ramos Lacerda¹

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brasil.

²Centro de Testagem e Aconselhamento do Município de Paulista, Pernambuco, Brasil.

³Centro de Testagem e Aconselhamento do Município do Cabo de Santo Agostinho, Pernambuco, Brasil.

Correspondência: Prof.^a Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Bloco A – Térreo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. CEP: 50670-420. Cidade Universitária, Recife-PE – Brasil.

E-mail: helramos@terra.com. Telefone/fax: (81) 2126-8527.

Financiamento: PROCAD – NE / CAPES.

RESUMO

Medidas para estimar o estado da epidemia do HIV são necessárias, principalmente para avaliar o impacto médico e social da mesma, sendo a determinação da incidência fundamental para a caracterização das tendências regionais da epidemia. O objetivo deste estudo foi estimar a incidência em dois Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, entre 2006 a 2009. Soros dos pacientes HIV positivos, armazenados em soroteca, foram testados para determinação de infecção recente pelo BED – CEIA, sendo um total de 375 amostras analisadas (217 do CTA-Cabo e 158 do CTA-Paulista). Uma incidência global de 0.73% por ano (95% IC: 0.61-0.86) foi encontrada, sendo maior entre os homens (1.34% por ano, 95% IC: 1.00-1.69) do que entre as mulheres (0.55% por ano, 95% IC: 0.43-0.68). Houve variações nas taxas de incidência em ambos os CTA, entre 0.64 e 1.21% por ano no CTA-Cabo e 0.36 e 0.60% por ano no CTA-Paulista. Indivíduos com infecção recente foram mais jovens ($p=0.004$). Este estudo revelou uma maior incidência entre homens, em ambos os locais analisados, apesar de representarem uma menor parcela entre os atendidos pelos CTA, demonstrando que medidas de prevenção e maior oferta de testagem sorológica devem ser aplicadas a grupos de maior vulnerabilidade a infecção pelo HIV.

Palavras-chave: Incidência; STARHS; BED – CEIA; infecção recente; HIV.

INTRODUÇÃO

Estimativas de incidência e prevalência são ferramentas importantes para a averiguação do estado da epidemia do HIV em relação ao tempo. O estado de Pernambuco detém o maior coeficiente de incidência de casos de aids da Região Nordeste do Brasil (Ministério da Saúde, 2010). Além disso, a região metropolitana do Recife, a segunda maior do Nordeste, mantém um intenso intercâmbio econômico, político e cultural com outras cidades do estado e da região, funcionando como porta de entrada e disseminação do vírus. Deste modo, a compreensão de indicadores epidemiológicos locais para o HIV-1 fornece informações preciosas na luta contra a aids (Brito et al. 2000, Ferreira et al. 2008).

A identificação de infecções recentes por imunoensaios fornece importantes dados para a avaliação de políticas de intervenção em saúde e de direcionamento dos métodos de prevenção em populações mais afetadas, pela comparação de incidências entre diversos grupos populacionais ou entre uma mesma população com o passar do tempo, além de revelar informações sobre a transmissão de cepas virais resistentes, permitindo sua monitorização, também podendo selecionar coortes para seguimento de vacinas e ensaios clínicos (Machado et al. 2002, Suligoi et al. 2002, Guy et al. 2005, Parekh & McDougal 2005, Chawla et al. 2007).

Métodos para a determinação da incidência do HIV-1 são mais complexos do que os métodos de determinação da prevalência da infecção. As abordagens utilizadas para o cálculo da incidência incluem os métodos observacionais (coortes prospectivas), as estimativas de incidência baseadas na mudança de prevalência com o decorrer do tempo e cálculo da incidência baseada na incidência dos casos

de aids (Suligoi et al. 2003, Bärnighausen et al. 2008, Balasubramanian & Lagalos 2009).

Um importante avanço nesta área deu-se com Janssen et al. (1998), através da elaboração de um algoritmo de testagem sorológica com um imunoensaio sensível/menos sensível (detuned), permitindo a identificação de infecção recente para o HIV-1. Posteriormente, um número cada vez maior de novas técnicas foram desenvolvidas para diferenciar infecção recente e tardia por HIV-1, sendo esta abordagem denominada de algoritmo de testagem sorológica para a soroconversão do HIV (STARHS). Atualmente, o BED – CEIA é um imunoensaio utilizado para a determinação da incidência do HIV-1, disponível comercialmente, elaborado com oligopeptídeos da região imunodominante da glicoproteína gp41 dos subtipos B, CRF_01 AE e D, fazendo com que as diferenças entre janela imunológica dos diversos subtipos do HIV-1 sejam menos pronunciadas.

Dados do Ministério da Saúde (2009) mostram um número crescente de casos novos de AIDS entre heterossexuais e mulheres, demonstrando, também, que a epidemia apresenta tendência de queda nas Regiões Sudeste e Centro-Oeste e crescimento nas demais. Entretanto, os dados sobre a incidência de infecções recentes no Brasil estão limitados a estudos esporádicos e às Regiões Sul e Sudeste. Em virtude desta lacuna, realizamos o presente estudo que tem como objetivo determinar a incidência anual da infecção pelo HIV-1 em dois Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) da Região Metropolitana do Recife (Pernambuco - Brasil), e verificar a associação das características epidemiológicas com a duração da infecção (recente ou tardia) determinada pelo BED – CEIA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de um corte transversal, no qual foram utilizadas amostras congeladas de soros de pacientes diagnosticados para a infecção pelo HIV, obtidas das sorotecas de dois CTA da Região Metropolitana do Recife (CTA-Cabo e CTA-Paulista), capital do estado de Pernambuco, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2009. Todos os pacientes foram incluídos uma única vez em cada ano de estudo, mesmo aqueles que haviam realizado mais de uma coleta ao ano. Houve a exclusão de amostras, em relação à determinação sorológica de infecção recente e para a estimativa de incidência, nos casos em que foi relatado uso de TARV, transmissão vertical e quando houve a constatação de sorologia positiva prévia para o HIV em um período maior do que seis meses anteriores à coleta. Dados sociodemográficos e de exposição ao HIV foram obtidos dos bancos de dados dos CTA. No período analisado, houve um total de 318 pacientes HIV positivos diagnosticados no CTA-Cabo, destes, 217 (68.2%) alíquotas estavam disponíveis para testagem. No CTA-Paulista, houve 179 diagnósticos sorológicos para HIV, entretanto 10 amostras foram excluídas para a estimativa de incidência (08 tinham sorologia positiva prévia para HIV, 01 constituiu caso de transmissão vertical e 01 estava em tratamento antirretroviral), sendo, que dos outros 169 indivíduos elegíveis para a testagem pelo BED – CEIA, 158 (93.5%) tinham sua alíquotas de soro disponíveis para testagem.

Testagem sorológica para infecção recente

Todos os pacientes cujas amostras foram utilizadas no estudo haviam sido diagnosticados para infecção pelo HIV de acordo com os critérios do Ministério da Saúde do Brasil. Para as amostras com resultados reagentes ou indeterminados em ensaios imunoenzimáticos procedeu-se à realização de uma imunofluorescência (IMF) ou Western Blot (WB) como testes confirmatórios, sendo que para as amostras repetidamente positivas ou indeterminadas, foi requerida outra coleta para nova testagem sorológica. As amostras encontravam-se congeladas a -20°C nas sorotecas dos CTA de origem.

Para a determinação da incidência anual do HIV-1 foi utilizado o teste imunoenzimático de captura HIV-1 BED Incidence EIA (Calypse Biomedical Corporation – Oregon, USA). Todas as amostras, calibradores, controles negativos, controles positivos alto e positivos baixo foram diluídos inicialmente em tampão diluente fornecido pelo conjunto diagnóstico e processados de acordo com as instruções do fabricante. Todas as amostras foram testadas de forma anônima.

Densidades ópticas normalizadas (DON) foram obtidas através da seguinte fórmula:

$\text{DON dos controles} = \text{mediana da DO dos controles} / \text{mediana da DO do calibrador}.$

$\text{DON da amostra} = \text{DO da amostra} / \text{mediana da DO do calibrador}.$

Para as amostras com $\text{DON} \leq 1.2$, o teste foi repetido em triplicata, sendo consideradas como infecção recente caso a DON da mediana das triplicatas for ≤ 0.8 ($\text{DON da amostra} = \text{mediana DO da amostra} / \text{mediana da DO do calibrador}$).

Cálculo da incidência e fatores de ajuste

O cálculo inicial para a estimativa de incidência foi realizado de acordo com fórmula sugerida pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention):

$$I = \frac{(365/w) R}{N + (365/w)(R/2)} \times 100$$

Onde: w= Período de janela imunológica em dias (duração máxima de soropositividade para o teste de infecção recente, BED – CEIA). Definido pelo CDC (USA) em 155 dias.

R= Total de amostras classificadas como infecção recente pelo BED - CEIA.

N= Total de amostras HIV negativas.

Sendo o IC95% calculado como: IC 95% = $I \pm 1,96 [I/\sqrt{R}]$.

Onde: I= Incidência.

R= Total de amostras classificadas como infecção recente pelo BED - CEIA.

Cálculos da incidência foram realizados utilizando fatores de ajuste em razão da sensibilidade e especificidade do teste, propostos por McDougal et al. (2006).

O cálculo, segundo McDougal et al. (2006) é realizado utilizando a seguinte fórmula:

$$F = \frac{(R/P) + \gamma - 1}{(R/P)(\alpha - \beta + 2\gamma - 1)}$$

Onde: F= Fator de correção para o cálculo de incidência.

R= Total de amostras classificadas como infecção recente pelo BED - CEIA.

P= Total de amostras HIV positivas.

y = Especificidade do BED – CEIA em um período maior do que o dobro do período de janela ($>2w$), sendo $y = 0.9443$.

α = Sensibilidade do BED – CEIA para a determinação de infecção recente dentro do período de janela ($\leq w$), sendo $\alpha = 0,7682$.

β = Especificidade do BED – CEIA em um intervalo imediatamente após e igual em duração ao período de janela ($>w$ a $\leq 2w$), sendo $\beta = 0,7231$.

Em seguida, aplica-se este fator na fórmula de incidência:

$$I = \frac{(F)(365/w) R}{N + (F)(365/w)(R/2)} \times 100$$

Para a realização destes cálculos de incidência não-ajustada, bem como para seus ajustes de correção necessários, utilizou-se o programa Excel spreadsheet utilizado pelo CDC (USA), havendo também ajustes para as alíquotas indisponíveis.

Análise estatística

Foi adotada como variável dependente o tempo de infecção pelo HIV-1 (recente ou tardia), determinado pelo imunoensaio BED-CEIA. A incidência anual do HIV-1 foi calculada aplicando os resultados da sorologia do BED-CEIA às fórmulas preconizadas pelo CDC (USA) e a prevalência foi obtida pela razão entre o número de casos diagnosticados para infecção pelo HIV-1 em relação ao total de pacientes atendidos por período analisado, para ambos foi obtido o IC95%. A taxa de incidência anualizada foi estimada por 100 pessoas-ano e mostrada como porcentagem. As variáveis independentes abordadas foram: sexo, gestação, idade, orientação sexual, exercício da atividade de profissional do sexo, contato sexual com

parceiro HIV+, ser portador de tuberculose, ter recebido hemotransfusão, escolaridade, inserção no mercado de trabalho e estado civil. As variáveis qualitativas foram expressas através de frequências relativas (percentuais) e absolutas (N), sendo que para as variáveis quantitativas foram utilizadas mediana e intervalos interquartil. Para comparar as distribuições de frequência das variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Valores menores do que 0.05 ($p\text{-valor} < 0.05$) foram considerados como uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis. Foram utilizados os softwares: MSOffice Excel versão 2000 para o gerenciamento do banco de dados; SPSS for Windows versão 12.0 (Statistical Package for the Social Science), para a execução dos cálculos estatísticos.

Aspectos éticos

As amostras foram provenientes de sorotecas de pacientes HIV positivos dos CTA analisados. Os pesquisadores não utilizaram nenhum dado adicional, nem coleta de novas amostras, portanto, não houve contato direto com os pacientes, tampouco, a utilização de informações que permitissem a identificação de indivíduos na pesquisa, garantindo a anonimato. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães – Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, sob o número de registro: 429/2009.

RESULTADOS

População do estudo

No período de 2006 a 2009, um total de 497 amostras foram classificadas como HIV positivas nos dois CTA (318 do CTA-Cabo e 179 do CTA-Paulista), havendo 375 alíquotas disponíveis para o estudo. A maioria das amostras foram provenientes de mulheres (52%), indivíduos com escolaridade ≤ 8 anos (65.1%) e houve distribuição uniforme entre empregados/autônomos (34.3%) e donas de casa (36.7%). A categoria de orientação sexual mais freqüente foi a heterossexual (86.7%). Entre as exposições de risco, 27 pacientes (7.2%) declararam ter relações sexuais com parceiros HIV positivos. A mediana de idade foi de 27 anos (intervalo: 22 – 35) para os indivíduos classificados como infecção recente, inferior a obtida para indivíduos com infecção tardia (mediana: 30 anos, intervalo de 28-35). A análise univariada mostrou associação entre a idade mais jovem e infecção recente ($p<0.004$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Característica dos 375 pacientes e distribuição das variáveis demográficas e categorias de exposição entre os grupos com infecção recente e tardia.

Variáveis	Infecção Recente				Total		P
	Sim		Não		N	%	
	N	%	N	%			
Sexo							
Feminino	61	58.1	134	49.6	195	52.0	0.141
Masculino	44	41.9	136	50.4	180	48.0	
Gestação							
Sim	17	27.9	37	27.6	54	27.7	0.970
Não	44	72.1	97	72.4	141	72.3	
Idade – mediana (P25 – P75)	27 (22 – 35)		30 (25 – 38)		29 (24 – 37)		0.004*
Orientação Sexual							
Heterossexual	90	85.7	235	87.0	325	86.7	0.805
Homossexual	10	9.5	26	9.6	36	9.6	
Bissexual	5	4.8	9	3.3	14	3.7	
Categorias de risco							
Profissional do sexo	4	3.8	4	1.5	8	2.1	0.227
Parceiro HIV+	5	4.8	22	8.1	27	7.2	0.255
DST	3	2.9	3	1.1	6	1.6	0.355
Paciente com Tuberculose	4	3.8	7	2.6	11	2.9	0.510
Exposição sanguínea (Hemotransusão)							
Não	102	97.1	259	95.9	361	96.3	0.765
Sim	3	2.9	11	4.1	14	3.7	
Escolaridade							
≤ 8 anos	63	63.0	174	65.9	237	65.1	0.603
> 8 anos	37	37.0	90	34.1	127	34.9	
Inserção no mercado de trabalho							
Empregado+Autônomo	31	33.3	83	34.7	114	34.3	0.130
Desempregado	11	11.8	51	21.3	62	18.7	
Estudante	8	8.6	17	7.1	25	7.5	
Dona de casa	42	45.2	80	33.5	122	36.7	
Aposentado	1	1.1	8	3.3	9	2.7	
Estado Civil							
Solteiro	10	52.6	21	38.9	31	42.5	0.269
Casado	9	47.4	26	48.1	35	47.9	
Viúvo	-	-	7	13.0	7	9.6	

DST: Paciente encaminhado para testagem por Clínica de Doença Sexualmente Transmissível.

Identificação das amostras com infecção recente e análise das estimativas de incidência

Um total de 375 amostras HIV positivas foram testadas para infecção recente. Das 318 amostras do CTA-Cabo, 217 (68.2%) tinham suas alíquotas disponíveis, e no CTA-Paulista foram recuperadas 158 (93.5%) das 169 amostras elegíveis para a testagem pelo BED - CEIA. Infecções recentes foram determinadas numa maior proporção de amostras do CTA-Cabo em relação ao CTA-Paulista, sendo de 70 (32.2%) e 35 (22.2%) amostras, respectivamente. A incidência no CTA-Cabo, durante todo o período observado, foi significativamente maior, sendo de 0.90% por ano (95% IC: 0.73-1.08) comparado com o CTA-Paulista, cuja incidência foi de 0.51% por ano (95% IC: 0.35-0.67) ($p \leq 0.05$). Em ambos os locais, verifica-se flutuações na incidência durante os anos analisados. A prevalência global dos CTA-Cabo e Paulista foram 1.33% e 1.28%, respectivamente; constatando-se uma maior taxa da mesma, para os dois locais, em 2007. Em relação ao total de amostras analisadas, 105 (28%) foram classificadas como infecção recente. A taxa de incidência foi de 0.73% por ano (95% IC: 0.61-0.86) e a taxa de prevalência foi de 1.31% (95% IC: 1.19-1.43) por ano. Incidência, prevalência e taxas de infecções recentes estratificadas por ano e local são mostradas na tabela 2.

Tabela 2 – Número de infecções recentes, prevalência e incidência anual do HIV, estimado pelo BED-CEIA, nos CTA-Cabo e CTA-Paulista, no período de 2006 a 2009.

CTA	Ano	Testados	HIV positivos	HIV negativos	Prevalência (%) (95% IC)	N (%)			Incidência/100 pessoas/ano (95% IC)
						Amostras testadas BED ^a	Infecções recentes ^b	Incidência não-ajustada	
CTA-Cabo	2006	5686	69	5617	1.21 (0.94-1.48)	31(44.9)	09(29.0)	0.84 (0.47-1.20)	0.72 (0.41-1.04)
	2007	6172	92	6080	1.49 (1.19-1.79)	56(60.1)	21(37.5)	1.33 (0.88-1.77)	1.21 (0.81-1.62)
	2008	5867	78	5789	1.33 (1.03-1.63)	78(100)	27(34.6)	1.09 (0.68-1.50)	0.98 (0.61-1.35)
	2009	6137	79	6058	1.29 (1.01-1.57)	52(65.8)	13(25.0)	0.76 (0.43-1.10)	0.64 (0.36-0.92)
	Total	23862	318	23544	1.33 (1.19-1.47)	217(68.2)	70(32.2)	1.02 (0.82-1.22)	0.90 (0.73-1.08)
CTA-Paulista ^d	2006	3356	42	3314	1.25 (0.88-1.62)	35(89.7)	09(25.7)	0.71 (0.27-1.15)	0.60 (0.23-0.97)
	2007	3211	49	3162	1.52 (1.09-1.95)	42(89.4)	08(19.0)	0.66 (0.23-1.10)	0.50 (0.17-0.83)
	2008	3463	44	3419	1.27 (0.90-1.64)	40(97.6)	07(17.5)	0.49 (0.13-0.85)	0.36 (0.10-0.62)
	2009	3984	44	3940	1.10 (0.79-1.41)	41(97.3)	11(26.8)	0.67 (0.28-1.06)	0.57 (0.24-0.90)
	Total	14014	179	13835	1.28 (1.09-1.47)	158(93.5)	35(22.2)	0.64 (0.43-0.84)	0.51 (0.35-0.67)
Total Geral		37876	497	37379	1.31 (1.19-1.43)	375(77)	105(28)	0.87 (0.71-1.00)	0.73 (0.61-0.86)

^a Total de alíquotas disponíveis entre o total de HIV positivos elegíveis para testagem pelo BED – CEIA (Exclusão de 10 pacientes HIV positivos do CTA-Paulista).

^b Proporção de infecções recentes em relação ao total de amostras testadas pelo BED-CEIA.

^c Calculado segundo McDougal et al. (2006).

^d Houve a exclusão de 10 pacientes HIV positivos para o cálculo de incidência: 08 tinham sorologia positiva prévia para HIV, 01 constituiu caso de transmissão vertical e 01 estava em tratamento antirretroviral. Sendo 03 indivíduos de 2006, 02 de 2007, 03 de 2008 e 02 de 2009.

A análise global das amostras, independente do CTA de origem, mostra que incidência entre os homens foi significativamente maior quando comparados às mulheres, sendo de 1.34% por ano (95% IC: 1.00-1.69) para o sexo masculino e 0.55% (95% IC: 0.43-0.68) para o sexo feminino ($p \leq 0.05$). A prevalência também foi maior entre os homens com valores de 2.80% (95% IC: 2.45-3.15) comparado a 0.87% (95% IC: 0.77-0.97) entre as mulheres ($p \leq 0.05$). A tabela 3 demonstra que esta mesma tendência de maior incidência e prevalência de infecção no sexo masculino é observada quando os CTA-Cabo e Paulista são analisados em separado.

Tabela 3 – Prevalência e incidência do HIV-1, estimado pelo BED – CEIA, em relação ao sexo e gestação.

CTA	Sexo – Categoria	N		Prevalência(%) (95% IC)	N (%)		Incidência/100 pessoas/ano (95% IC) Incidência ajustada ^c
					Amostras testadas ^a	Infecções recentes ^b	
Cabo	Masculino	4597	148	3.22 (2.71-3.73)	95(64.2)	24(25.3)	1,64 (1.11-2.16)
	Feminino ^d	19265	170	0.88 (0.75-1.01)	122(70.6)	46(37.7)	0,72 (0.54-0.89)
Paulista ^e	Masculino ^e	4097	97	2.37 (1.90-2.84)	85(92.4)	20(23.5)	1,04 (0.60-1.47)
	Feminino	Gestantes	5494	20	0.36 (0.20-0.52)	20(100)	0,18 (0.02-0.34)
		Não-gestantes ^e	4425	64	1.44 (1.09-1.79)	53(93)	0,44 (0.18-0.70)
	Total	9919	84	0.85 (0.67-1.03)	73(94.8)	15(20.5)	0,30 (0.15-0.44)

^a Total de alíquotas disponíveis entre o total de HIV positivos elegíveis para testagem pelo BED – CEIA (Exclusão de 10 pacientes do CTA-Paulista)..

^b Proporção de infecções recentes em relação ao total de amostras testadas pelo BED-CEIA (Exclusão de 10 pacientes do CTA-Paulista).

^c Calculado segundo McDougal et al. (2006).

^d Dados de números de testados, HIV+, em relação às gestantes, não estavam disponíveis no CTA-Cabo, impossibilitando a determinação da prevalência e incidência.

^e Houve a exclusão de 10 pacientes HIV positivos, do CTA-Paulista, para o cálculo de incidência, sendo 03 homens e 07 mulheres não-gestantes.

T: Número total de pacientes testados sorologicamente para o HIV.

As figuras 1 e 2 mostram a prevalência e incidência estratificadas por sexo e ano, nos CTA-Paulista e Cabo, simultaneamente. No CTA-Paulista (figura 1), a incidência declinou entre as mulheres, de 0.59% por ano em 2007 para 0.02% por

ano em 2009, porém apresentou um aumento de 0.25 a 1.66% por ano entre os homens no mesmo período, entretanto, a prevalência apresentou tendências diferentes entre os sexos, tendo suas maiores taxas em 2007 (3.03%) para os homens, e em 2008 (1.01%) para as mulheres.

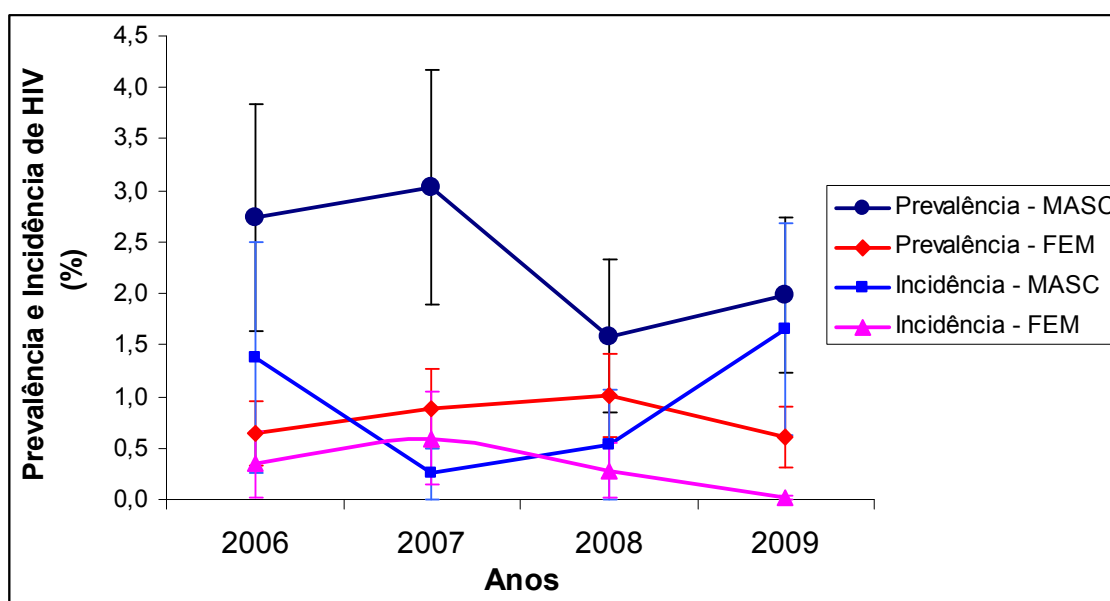


Figura 1 – Tendência na prevalência e incidência do HIV-1 por sexo, no CTA-Paulista (2006-2009).

No CTA-Cabo, a prevalência demonstrou poucas variações nos dois sexos, durante o período de 2006 a 2009. Entretanto, a incidência apresentou maiores flutuações, com uma queda de 2007 a 2009, de 2.85 a 1.67% por ano entre os homens e um aumento de 0.56 a 0.95% por ano, de 2006 a 2008, nas mulheres (figura 2).

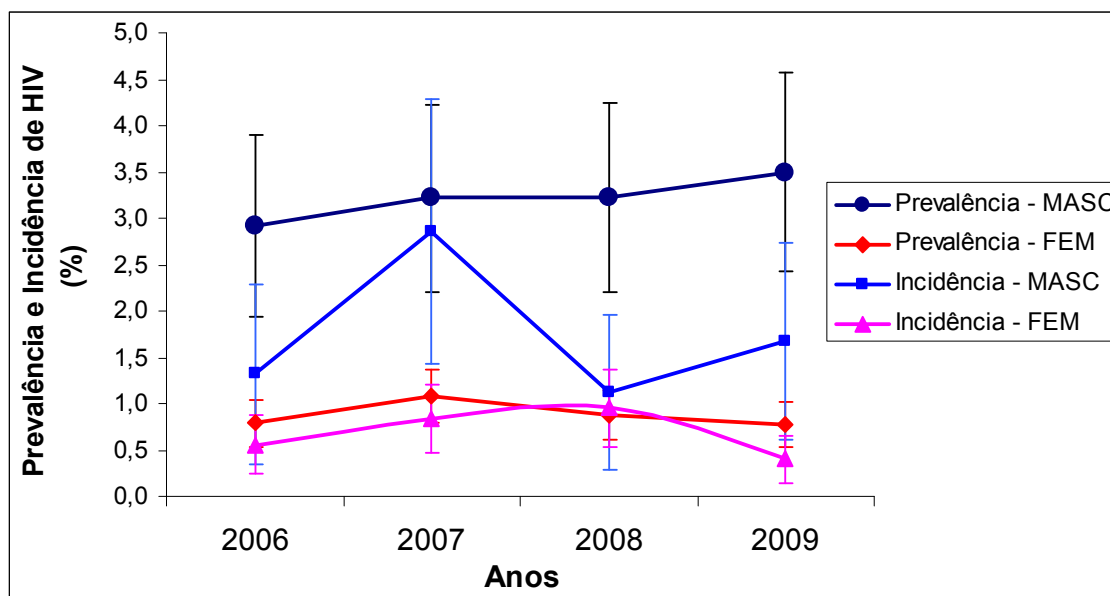


Figura 2 – Tendência na prevalência e incidência do HIV-1 por sexo, no CTA-Cabo (2006-2009).

Estimativa de incidência entre gestantes do CTA-Paulista

Das 5.494 gestantes testadas durante o período de 2006-2009, 20 foram HIV positivas, resultando uma prevalência de 0,36% (95% IC: 0,20—0,52). Das 20 gestantes positivas, cinco apresentaram infecção recente, sendo estimada uma incidência de 0,18% por ano (95% IC: 0,02-0,34). Em 2008, observou-se uma maior prevalência (0,47% com 95% IC: 0,09-0,85) e incidência (0,33% por ano com 95% IC: 0,0-0,79) como demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 – Número de infecções recentes, prevalência e incidência entre gestantes atendidas no CTA-Paulista, 2006-2009^a.

Ano	N		Prevalência (%) (IC 95%)	Infecções recentes N(%) ^b	Incidência/100 pessoas/ano (95% IC) ^c
	Testados	HIV positivos			
2006	1486	04	0.27 (0.01-0.53)	01(25)	0.13 (0-0.39)
2007	1237	04	0.32 (0.01-0.68)	01(25)	0.16 (0-0.47)
2008	1267	06	0.47 (0.09-0.85)	02(33,3)	0.33 (0-0.79)
2009	1504	06	0.40 (0.09-0.71)	01(16,7)	0.11 (0-0.33)
Total	5494	20	0.36 (0.20-0.52)	05(25)	0.18 (0.02-0.34)

^a Dados não avaliados para o CTA-Cabo.

^b Todas as amostras das gestantes foram testadas para infecção recente.

^c Calculado segundo McDougal et al. (2006).

DISCUSSÃO

Nosso estudo determinou uma taxa global de 28% de infecção recente nos CTA estudados, no período de 2006 a 2009, e uma taxa estimada de incidência global de 0.73% por ano (95% IC: 0.61-0.86). A prevalência e incidência foram maiores entre os homens do que entre as mulheres e maiores no CTA-Cabo comparados ao CTA-Paulista. A incidência estimada entre as gestantes no CTA-Paulista foi de 0.18% por ano (95% IC: 0.02-0.34).

O CTA-Cabo apresentou um maior número de pacientes diagnosticados para infecção pelo HIV do que o CTA-Paulista e também uma maior taxa de infecções recentes, com um total de 32.2% de infecções recentes contra 22.2% no CTA-Paulista. Oliveira (2006) detectou uma taxa de 28.6% de infecção recente entre usuários de um CTA da Região Metropolitana de São Paulo, no período entre 2000-2002. Ferreira et al. (2008) no Paraná e Brígido et al. (2007) em Santa Catarina relataram uma taxa de 25% e 22.4%, respectivamente, avaliando pacientes de áreas de grande prevalência de casos de aids. Portanto, podemos verificar que há ainda uma grande circulação do vírus nos locais estudados, demonstrado pelas altas

taxas de infecções recentes, comparáveis a de regiões de enorme prevalência de aids no País, como citado anteriormente. A proximidade de Recife, capital de maior índice de casos de aids da Região Nordeste, com a qual as áreas analisadas têm uma grande relação de comércio e turismo, e a presença de um dos maiores portos, desta região, no Município do Cabo de Santo Agostinho, podem explicar as altas taxas de infecção recente e incidência.

Taxas de incidência maiores do que a apontada por este estudo (0.73% por ano, 95% IC: 0.61-0.86) foram encontradas por Merçon et al. (2009) no Rio de Janeiro (1.39% por ano) e Alves et al. (2003) em Santos (2.0% por ano) avaliando amostras provenientes de CTA da Região Sudeste. Na Região Sul, Ferreira et al. (2008) e Brígido et al. (2007) estimaram incidências de 2.86% por ano e 2.6% por ano, respectivamente. Os dados concordam com as taxas de notificação de casos de aids, pois as Regiões Sul e Sudeste possuem maiores taxas de incidência de casos de aids comparadas às da Região Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Vale destacar que a incidência estimada no CTA-Paulista em separado (0.51% por ano - 95% IC: 0.35-0.67) foi equivalente à apontada por Bassichetto et al. (2009) em pacientes de vários CTA de São Paulo (0.53% por ano % 95IC: 0.31-0.85).

A prevalência e incidência foram maiores entre os homens do que entre as mulheres, fato este também observado por Alves et al. (2003) e Schwarcz et al (2001). Tal fato pode ser explicado pela predominância da epidemia entre os homens, apesar do número crescente de mulheres com aids notificadas no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). A incidência de infecção recente entre as mulheres pode estar diluída pela presença em massa das gestantes nos CTA, ou pela maior procura das mulheres aos serviços de saúde em geral. Entretanto, pode-se suspeitar da falta da procura das mulheres sob maior risco pela ausência de

suspeita da presença da infecção das mesmas quando assintomáticas, ou seja, da falta de consciência do risco a que estão expostas por desconhecerem a exposição dos seus parceiros.

A incidência entre as gestantes foi estimada apenas no CTA-Paulista em 0.18% por ano (95% IC: 0.02-0.34), sendo semelhante às taxas de 0.16 a 0.11 por 100 nascidos vivos (entre 2006 – 2008) apontada pelo Ministério da Saúde para gestantes em Pernambuco e à incidência determinada por Oliveira et al. (2005), em São Paulo, que foi de 0.22/100 pessoas por ano entre 1999-2002. É importante mencionar que, como há oferta universal à testagem para HIV no pré-natal e uma grande proporção de gestantes sendo atendidas nos CTA analisados, supomos que esta parcela não sofreu grandes interferências no acesso ao diagnóstico que poderiam impor tendências às estimativas estudadas.

Nossos dados sugerem que a tendência temporal da prevalência não reflete diretamente as tendências da incidência, evidenciado através da dinâmica das mesmas em relação ao sexo, durante os anos analisados, nos dois CTA. Verificou-se que as taxas de prevalência mantêm-se mais estáveis do que a incidência, exceto para a soroprevalência nos homens do CTA-Paulista. Neste último caso, observaram-se grandes flutuações, provavelmente por um aumento da demanda masculina ao CTA, com diminuição do número de HIV positivos. As diferenças nas taxas de incidência e prevalência entre as gestantes e outros usuários dos CTA mostram que estas populações têm características epidemiológicas distintas no que se refere ao risco de exposição, também demonstrando que os pacientes do sexo masculino constituem uma população de alta vulnerabilidade à infecção pelo HIV.

Indivíduos mais jovens tiveram uma maior correlação em apresentar infecção recente, revelando que os mesmos possuem maior risco de adquirir a infecção pelo

HIV, demonstrando uma maior necessidade de adoção de medidas preventivas eficazes neste grupo.

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas na análise dos resultados. Sabe-se que pessoas com sintomas de imunossupressão severa (aids) podem ser erroneamente classificadas como infecção recente (Janssen et al. 1998). Entretanto este grupo de pessoas tende a procurar serviços médicos mais especializados do que centros de testagem para HIV e representam, provavelmente, apenas uma pequena proporção de pacientes. Em relação à interferência do uso da TARV na determinação de infecção recente, supõe-se que, como o CTA funciona como um serviço de atenção primária, auxiliando em prevenção e diagnóstico e não na terapêutica do público que o procura, uma parcela pouco representativa a ser testada esteja utilizando a TARV.

O BED – CEIA possui diferenças no período de janela quando aplicados a subtipos variados (Hargrove et al. 2008; Karita et al. 2007), entretanto, houve um bom coeficiente de correlação ($r=0.90$) quando amostras do subtipo B foram testadas pelo 3A11-LS e BED – CEIA simultaneamente (Parekh et al. 2002). Incidência do HIV-1 observada entre soroconvertores em uma coorte longitudinal conduzida na América do Norte e Holanda (McDougal et al., 2006), correlacionou bem os resultados obtidos com o BED – CEIA e as medidas de incidência observadas nesta coorte, sendo, estes resultados obtidos em uma região onde o subtipo B é o mais prevalente. Estudos relatam a predominância da circulação dos subtipos B e F na Região Nordeste. Lacerda et al. (2007) relataram que entre os pacientes analisados, no estado de Pernambuco, 72.6% albergavam o subtipo B e 22.6% o subtipo F, enquanto Cavalcanti et al. (2007), em amostras provenientes de vários estados da Região Nordeste, demonstraram uma prevalência de 82.4%

(subtipo B) e 11.8% para o F. Deste modo, sugere-se que variações entre subtipos são pouco pronunciadas nesta região, evidenciado pela grande proporção de subtipos B. Não há dados da performance dos ensaios sorológicos para infecção recente para o subtipo F, entretanto, Barreto et al. (2006) identificaram uma maior prevalência de subtipos B nas amostras classificadas como infecção recente e sua amostragem apresentou uma proporção semelhante de subtipos B e F com as descritas na região Nordeste.

As estimativas de incidência em grupos específicos, como em pacientes de CTA, sofrem interferências causadas pela frequência e motivação da população para a testagem, podendo denotar uma sub ou superestimativa de incidência do HIV-1 em relação à população local. Porém, mesmo assumindo que estes dados não podem ser extrapolados para a população geral, de acordo com o CDC (2006), o BED – CEIA é particularmente útil na comparação de diferenças na incidência do HIV-1, em relação ao tempo, em subpopulações.

Finalmente, um grande número de amostras foram perdidas em alguns anos do CTA-Cabo (especificamente 2006, 2007 e 2009), introduzindo viés na incidência estimada; maiores perdas ocorreram para indivíduos do sexo masculino (35.8%) do que o feminino (29.4%). Para o CTA-Paulista houve uma alta taxa de recuperação das amostras (93.5%). Porém, perdas de alíquotas para testagem sorológica para infecção recente são relatadas em vários trabalhos de determinação de incidências (Nesheim et al. 2005, Ferreira et al. 2008, Brígido et al. 2007, Alves et al. 2003).

O BED – CEIA tem sido utilizado em vários países como, Estados Unidos, Alemanha, África do Sul, Uganda, China, Camboja e Brasil. Em estudos que utilizaram grande número de participantes, taxas de infecção recente mostraram-se altas, variando de 17% em Uganda a 32% no Reino Unido, sendo de 31% em

inquérito nacional realizado nos Estados Unidos em 2006 (Saphonn et al. 2005, Fisher et al. 2007, Rehle et al. 2007, Hall et al. 2008, Ferreira et al. 2008, Mermin et al. 2008, Li et al. 2008, Bätzing-Figenbaum et al. 2009). Estes métodos sorológicos também tem sido úteis para a determinação da incidência em grupos populacionais específicos e mais vulneráveis à infecção, como HSH na Alemanha e China e entre mulheres profissionais do sexo no Camboja (Saphonn et al. 2005, Li et al. 2008, Bätzing-Figenbaum et al. 2009).

Este estudo tem o mérito de ser o primeiro da região Nordeste do Brasil na determinação de infecções recentes pelo HIV-1 através do STARHS, fornecendo importantes informações sobre a dinâmica da incidência em dois CTA de áreas distintas da Região Metropolitana do Recife. Evidenciamos uma maior estimativa de incidência entre homens, denotando que esta categoria necessita de maiores enfoques de prevenção, tais como a maior oferta de testagem sorológica e utilização de estratégias mais dirigidas, pois, ainda é verificada uma tendência de crescimento na sua incidência. Por outro lado a diferença na incidência entre os locais analisados são indicadores de configurações epidemiológicas distintas que denotam particularidades na dinâmica da epidemia.

AGRADECIMENTOS

A todos os membros dos CTA-Cabo e Paulista pela colaboração e por tornarem possível este estudo: Mônica Emília Ramos Ferreira, Guilhermina Bacalhau Cordeiro, Lúcia Cristina Buarque e Daniela Salustiano.

Ao Dr. Bharat Parekh pelas sugestões e suportes ofertados com muita cordialidade.

Enfim, a todos que tornaram este trabalho possível.

REFERÊNCIAS

Alves K, Shafer KP, Caseiro M, Rutherford G, Falcão ME, Sucupira MC, Busch MP, Rawal BD, Diaz RS 2003. Risk factors for incident HIV infection among anonymous HIV testing site clients in Santos, Brazil: 1996-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32: 551-559.

Bassicheto KC, Bergamaschi DP, Veras MA, Sucupira MCA, Mesquita F, Diaz RS 2009. Estimating HIV-1 incidence using the serological testing algorithm for recent HIV infection at HIV counseling and testing centers in the city of São Paulo, Brazil. *The Brazilian Journal of Infections Disease* 13(1): 9-12.

Bätzing-feigenbaum J, Loschen S, Gohlke-Micknis S, Rausch M, Hillenbrand H, Cordes C, Poggensee G, Kücherer C, Hamouda O 2009. Implications of and perspectives on HIV surveillance using a serological method to measure recent HIV infections in newly diagnosed individuals: results from a pilot study in Berlin, Germany, in 2005-2007. *HIV Medicine* 10: 209-218.

Bärnighausen T, Wallrauch, C, Welte, A, Mcwalter TA, Mbizana N, Viljoen J, Graham N, Tanser F, Puren A, Newell M 2008. HIV incidence in rural South Africa: Comparison of estimates from longitudinal surveillance and cross-sectional cBED assay testing. *PLoS ONE* 3(11): e3640.

Barreto CC, Nishyia A, Araújo LV, Ferreira JE, Busch MP, Sabino EC 2006. Trends in antiretroviral drug resistance and clade distributions among HIV-1-infected blood donors in São Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 41(3): 338-341.

Brígido LFM, Nunes CC, Oliveira CM, Knoll RK, Ferreira JLP, Freitas CA, Alves MA, Dias C, Rodrigues R 2007. HIV type 1 subtype C and CB pol recombinants prevail at cities with the highest AIDS prevalence rate in Brazil. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* 23(12): 1579-1585.

Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald, CL 2000. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop* 34(2): 207-217.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2006b. Interim recommendations for the use of the BED capture enzyme immunoassay for incidence estimation and surveillance. Approved November 21, 2006. Disponível em <[http://www.cdc.gov/globalAIDS/docs/surveillance/Interim%20Recommendations%20for%20the%20use%20of%20the%20BED%20capture%20enzyme%20immunoassay%20for%20incidence%20estimation%20and%20surveillance%20Approved%20November%2021%202006%20\(2\).pdf](http://www.cdc.gov/globalAIDS/docs/surveillance/Interim%20Recommendations%20for%20the%20use%20of%20the%20BED%20capture%20enzyme%20immunoassay%20for%20incidence%20estimation%20and%20surveillance%20Approved%20November%2021%202006%20(2).pdf)> Acesso em: 14 dez. 2009.

Cavalcanti MAS, Lacerda HM, Brito AM, Pereira S, Medeiros D, Oliveira S 2007. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency vírus type 1 in the Northeast Region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(7): 785-792.

Chawla A, Murphy G, Donnelly C, Booth CL, Johnson M, Parry JV, Phillips A, Geretti AM 2007. Human Immunodeficiency Virus (HIV) antibody avidity testing to identify recent infection in newly diagnosed HIV type 1 (HIV-1) seropositive persons infected with diverse HIV-1 subtypes. *J Clin Microbiology* 45(2): 415-420.

Ferreira, JLP, Thomaz M, Rodrigues R, Harrad D, Oliveira CM, Oliveira CAF, Batista JPG, Ito TS, Brigido LFM 2008. Molecular characterisation of newly identified HIV-1 infections in Curitiba, Brazil: preponderance of clade C among males with recent infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103(8): 800-808.

Fisher M, Pao D, Murphy G, Dean G, McElborough D, Homer G, Parry JV 2007. Serological testing algorithm shows rising HIV incidence in a UK cohort of men who have sex with men: 10 years application. *AIDS* 21: 2309-2314.

Guy RJ, Breschkin AM, Keenan, CM, Catton MG, Enriquez AM, Hellard ME 2005. Improving HIV surveillance in Victoria – The role of the “detuned” enzyme immunoassay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38(4): 495-499.

Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, Karon J, Brookmeyer R, Kaplan EH, McKenna MT, Janssen RS 2008. Estimation of HIV incidence in the United States. *JAMA* 300(05): 520-529.

Hargrove JW, Humphrey JH, Mutasa K, Parekh BS, McDougal JS, Ntozini R, Chidawanyika H, Moulton LH, Ward B, Nathoo K, Iliff PJ, Koop E 2008. Improved

HIV-1 incidence estimates using the BED capture enzyme immunoassay. *AIDS* 22: 511-518.

Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, Hecht FM, Jack N, Cleghorn J, Kahn JO, Chesney MA, Busch MP 1998. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* 280: 42-48.

Karita E, Price M, Hunter E, Chomba E, Allen S, Fei L, Kamali A, Sanders EJ, Anzala O, Katende M, Ketter N 2007. Investigating the utility of the HIV-1 BED capture enzyme immunoassay using cross-sectional and longitudinal seroconverter specimens from Africa. *AIDS* 21: 403-408.

Karon JM, Song, R, Brookmeyer R, Kaplan EH, Hall HI 2008. Estimating HIV incidence in the United States from HIV/AIDS surveillance data and biomarker HIV test results. *Statistic In Medicine* 27: 4617-4633.

Lacerda HR, Medeiros LB, Cavalcanti AMS, Ximenes RAA, Albuquerque MFPM 2007. Comparison of the epidemiology, profile of mutations, and clinical response to antiretrovirals among subtypes B and f of the human immunodeficiency virus type 1. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102(6): 693-699.

Li SW, Zhang XY, Li XX, Wang MJ, Li DL, Ruan YH, Zhang XX, Shao YM 2008. Detection of recent HIV-1 infections among men who have sex with men in Beijing during 2005-2006. *Chinese Medical Journal* 121(12): 1105-1108.

Machado DM, Delwart EL, Diaz RS, Oliveira CF, Alves K, Rawal BD, Sullivan M, Gwinn M, Clarck KA, Busch MP 2002. Use of the sensitive/less-sensitive (detuned) EIA strategy for targeting genetic analysis of HIV-1 to recently infected blood donors. *AIDS* 16: 113-119.

McDougal JS, Parekh BS, Peterson ML, Brason BM, Dobbs T, Ackers M, Gurwith M 2006. Comparison of HIV type 1 incidence observed during longitudinal follow-up with incidence estimated by cross-sectional analysis using the BED capture enzyme immunoassay. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* 22(10): 945-952.

Merçon M, Tuboi SH, Batista SM, Telles SRB, Grangeiro JR, Zajdenverg R, Lago RF, Barroso PF, Melo MF, Schechter M 2009. Risk-based assessment does not distinguish between recent and chronic HIV-1 infection in Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Disease* 13(4): 272-275.

Mermin J, Musinguzi J, Ópio A, Ekwaru JP, Hladik W, Kaharuza F, Downing R, Bunnell R 2008. Risk factors for recent HIV infection in Uganda. *JAMA* 300(5): 540-549.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. Portaria 59 de 28/01/2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. **Boletim epidemiológico AIDS-DST**. Disponível em <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 29 jul 2010.

Nesheim S, Parekh B, Sullivan K, Bulterys M, Dobbs T, Lindsay M, Cashat-Cruz M, Byers B, Lee F 2005. Temporal trends in HIV type 1 incidence among inner-city childbearing women in Atlanta: use of the IgG-Capture BED-Enzyme Immunoassay. AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES 21(6): 537-544.

Oliveira, CAF 2006. Estimativa da incidência de infecção pelo HIV com amostras de soro em gestantes e de usuários de CTA encaminhadas para diagnóstico, empregando o algoritmo de testes sorológicos para infecção recente pelo HIV (STARHS). São Paulo, SP, 2006. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, 159pp.

Oliveira CAF, Ueda M, Yamashiro R, Rodrigues R, Sheppard HW, Brígido LFM 2005. Rate and incidence estimates of recent human immunodeficiency virus type 1 infections among pregnant women in São Paulo, Brazil, from 1991 to 2002. Journal of Clinical Microbiology 43 (3): 1439-1442.

Parekh BS, McDougal S 2005. Application of laboratory methods for estimation of HIV-1 incidence. Indian J Med Res 121: 510-518.

Parekh BS, Kennedy MS, Dobbs T, Pau C, Byers R, Green T, Hu DJ, Vanichseni S, Young NL, Choopanya K, Mastro TD, McDougal JS 2002. Quantitative detection of increasing HIV type 1 antibodies after seroconversion: A simple assay for detection recent HIV infection and estimating incidence. AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES. 18 (04): 295-307.

Rehle T, Shisana O, Pillay V, Zuma K, Puren A, Parker W 2007. National HIV incidence measures – new insights into the South African epidemic. *SAMJ* 97(3): 194-199.

Shaphonn V, Parekh BS, Dobbs T, mean C, Bun LH, Pehn S, Heng S, Detels R 2005. Trends of HIV-1 seroincidence among HIV-1 sentinel surveillance groups in Cambodia, 1999-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(5): 587-592.

Schwarcz S, Kellogg T, McFarland W, Louie B, Kohn R, Busch M, Katz M, Bolan G, Klausner J, Weinstock H 2001. Differences in the temporal trends of HIV seroincidence and seroprevalence among sexually transmitted disease clinic patients, 199-1998: Application of the serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion. *American Journal of Epidemiology* 153(10):925-933.

Suligoi B, Galli C, Massi M, Di Sora F, Sciandra M, Pezzotti P, Recchia O, Montella F, Sincco A, Rezza G 2002. Precision and Accuracy of a procedure for detecting recent Human Immunodeficiency Vírus infections by calculating the antibody avidity index by na automated immunoassay-based method. *J Clin Microbiology* 40(11): 4015-4020.

Suligoi B, Mass M, Galli C, Sciandra M, Di Sora F, Pezzotti P, Recchia O, Montella F, Sinicco A, Rezza G 2003. Identifying recent HIV infections using the avidity index and na automated enzyme immunoassay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32: 424-428.

7 CONCLUSÕES

Os dados deste estudo revelaram:

- Maior incidência e prevalência do HIV-1 entre indivíduos do sexo masculino.
- Durante o período analisado, 2006 a 2009, houve flutuações nas taxas de incidência e prevalência em ambos os sexos nos dois CTA.
- Uma alta taxa de infecção recente (28%) foi encontrada entre as amostras testadas pelo BED – CEIA.
- A mediana da idade dos indivíduos inclusos na pesquisa foi inferior entre aqueles com infecção recente, comparados aos com infecção tardia.
- Gestantes apresentaram uma menor incidência e prevalência comparadas aos outros grupos abordados.

8 RECOMENDAÇÕES

- Estimativas de incidência funcionam como melhor indicador para a verificação de tendências da epidemia pelo HIV do que métodos de prevalência, por determinar, com maior precisão, as taxas de infecções recentes. Portanto, o monitoramento desta medida é de fundamental importância em programas de elaboração de estratégias de combate à epidemia do HIV-1.
- Como houve uma flutuação nos níveis de incidência, uma análise contínua da mesma é importante para o monitoramento da evolução da epidemia, principalmente em grupos com maior vulnerabilidade.
- Torna-se fundamental a estruturação de uma maior investigação, a fim de detectar e caracterizar importantes variáveis que possam vir a estar relacionadas com o aumento das taxas de infecções recentes e por conseguinte, da incidência. Deste modo, a sistemática investigação de números de parceiros sexuais, tipos de práticas sexuais, uso regular da camisinha, utilização de drogas injetáveis, poderá ser útil numa melhor caracterização de grupos populacionais aos quais estejam mais propensos à infecção ou ainda funcionem como ponte entre os grupos de maior e menor risco.
- Como os CTA tornaram-se os principais centros de testagem e prevenção em HIV no País, as estimativas de incidência obtidas nestes órgãos podem, à medida que a testagem seja mais universalizada, oferecer dados mais próximos da realidade.

REFERÊNCIAS

- ALVES, K. et al. Risk factors for incidence HIV infection among anonymous HIV testing site clients in Santos, Brazil: 1996 – 1999. **J Acquir Immune Defic Syndr**. V. 42, p. 551-559, 2003.
- BALASUBRAMANIAN, R.; LAGAKOS, S. W. Estimating HIV incidence based on combined prevalence testing. **Biometrics**. p. 01-10, 2009.
- BÄRNIGHAUSEN, T. et al. HIV incidence in rural South Africa: Comparison of estimates from longitudinal surveillance and cross-sectional cBED assay testing. **PLoS ONE**. V. 3 (11), e3640, 2008.
- BASSICHETO, K. C. et al. Elevated risk for HIV-1 infection in adolescent and young adults in São Paulo, Brazil. **PLoS ONE**. V. 3 (1), e1423, 2008.
- BASSICHETO, K. C. et al. Estimating HIV-1 incidence using the serological testing algorithm for recent HIV infection at HIV counseling and testing centers in the city of São Paulo, Brazil. **The Brazilian Journal of Infections Disease**. V. 13 (1), p. 9-12, 2009.
- BÄTZING-FEIGENBAUM, J. et al. Implications of and perspectives on HIV surveillance using a serological method to measure recent HIV infections in newly diagnosed individuals: results from a pilot study in Berlin, Germany, in 2005-2007. **HIV Medicine**. V. 10, p. 209-218, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 59 GM/MS de 28 de janeiro de 2003**. Brasília – DF, 2003.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria SVS/MS nº 151, de 14 de outubro de 2009**. Brasília – DF, 2009.
- BRÍGIDO, L. F. M. et al. HIV type 1 subtype C and CB pol recombinants prevail at cities with the highest AIDS prevalence rate in Brazil. **AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES**. V. 23 (12), p. 1579-1585, 2007.
- BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. V. 34 (2), p. 207-217, mar-abr. 2000.

CALYPTE BIOMEDICAL CORPORATION. Bula do fabricante do kit: Calypse™ Aware™ BED™ EIA HIV-1 Incidence test. Enzyme immunoassay for population estimates of HIV-1 incidence. 2008.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2006a. BED – CEIA incidence and adjustment formula. Approved November 21, 2006. Disponível em <<http://www.origin.cdc.gov/nchstp/od/gap/docs/surveillance/BEDCEIA%20Incidence%20and%20Adjustment%20Formula.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2006b. Interim recommendations for the use of the BED capture enzyme immunoassay for incidence estimation and surveillance. Approved November 21, 2006. Disponível em <[http://www.cdc.gov/globalAIDS/docs/surveillance/Interim%20Recommendations%20for%20the%20use%20of%20the%20BED%20capture%20enzyme%20immunoassay%20for%20incidence%20estimation%20and%20surveillance%20Approved%20November%2021%202006%20\(2\).pdf](http://www.cdc.gov/globalAIDS/docs/surveillance/Interim%20Recommendations%20for%20the%20use%20of%20the%20BED%20capture%20enzyme%20immunoassay%20for%20incidence%20estimation%20and%20surveillance%20Approved%20November%2021%202006%20(2).pdf)>. Acesso em: 14 dez. 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2006c. Incidence and Diagnoses of HIV Infection – Puerto Rico, 2006. Disponível em <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm582193.htm>>. Acesso em: 14 dez. 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2007. Using the BED HIV-1 capture EIA assay to estimate incidence using STARHS in the context of surveillance in the United States. Updated october, 2007. Disponível em <<http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/factsheets/pdf/bed.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2008. MMWR Analysis provides new details on HIV incidence in US populations. Disponível em <<http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/factsheets/MMWR-incidence.htm>>. Acesso em: 20 abr. 2010.

CHAWLA, A. et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV) antibody avidity testing to identify recent infection in newly diagnosed HIV type 1 (HIV-1) seropositive persons infected with diverse HIV-1 subtypes. **Journal of Clinical Microbiology**. V. 45 (2), p. 415-420, 2007.

DOBBS, T. et al. Performance characteristics of the immunoglobulin G-capture BED-Enzyme Immunoassay, an assay to detect recent Human Immunodeficiency virus type 1 seroconversion. **Journal of Clinical Microbiology**. V. 42 (6), p. 2623-2628, 2004.

FERREIRA, J. L. P. et al. Molecular characterisation of newly identified HIV-1 infections in Curitiba, Brazil: preponderance of clade C among males with recent infections. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. V. 103 (8), p. 800-808, 2008.

FISHER, M. et al. Serological testing algorithm shows rising HIV incidence in a UK cohort of men who have sex with men: 10 years application. **AIDS**. V. 21, p. 2309-2314, 2007.

GUPTA, S. B. et al. Comparison of methods to detect recent HIV type 1 infection in cross-sectionally collected specimens from a cohort of female sex workers in the Dominican Republic. **AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES**. V. 23 (12), p. 1475-1480, 2007.

GUY, R. J. et al. Improving HIV surveillance in Victoria – The role of the “detuned” enzyme immunoassay. **J Acquir Immune Defic Syndr**. V. 38 (4), p. 495-499, 2005.

HALL, H. I. et al. Estimation of HIV incidence in the United States. **JAMA**. V. 300, n. 05, p. 520-529, 2008.

HALLETT, T. B. et al. Errors in BED – Derived estimates of HIV incidence will vary by place, time and age. **PLOS ONE**. V. 4 (5), e5720, 2009.

HARGROVE, J. W. et al. Improved HIV-1 incidence estimates using the BED capture enzyme immunoassay. **AIDS**. V. 22, p. 511-518, 2008.

JANSSEN, R. S. et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. **Journal of the American Medical Association**. 280, p. 42-48, 1998.

KARITA, E. et al. Investigating the utility of the HIV-1 BED capture enzyme immunoassay using cross-sectional and longitudinal seroconverter specimens from Africa. **AIDS**. V. 21, p. 403-408, 2007.

KARON, J. M. et al. Estimating HIV incidence in the United States from HIV/AIDS surveillance data and biomarker HIV test results. **Statistics in Medicine**. V. 27, p.4617-4633, 2008.

LI, S. W. et al. Detection of recent HIV-1 infections among men who have sex with men in Beijing during 2005-2006. **Chinese Medical Journal**. V. 121 (12), p.1105-1108, 2008.

MACHADO, D. M. et al. Use of the sensitive/less-sensitive (detuned) EIA strategy for targeting genetic analysis of HIV-1 to recently infected blood donors. **AIDS**. V. 16, p. 113-119, 2002.

McDOUGAL, J. S. et al. Comparison of HIV type 1 incidence observed during longitudinal follow-up with incidence estimated by cross-sectional analysis using the BED capture enzyme immunoassay. **AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES**. V. 22 (10), p. 945-952, 2006.

MARTRÓ, E. et al. Comparison of the avidity index method and the serologic testing algorithm for recent human immunodeficiency virus (HIV) seroconversion, two methods using a single serum sample for identification of recent HIV infections. **Journal of Clinical Microbiology**. V. 43 (12), p. 6197-6199, 2005.

MEHTA, S. D. et al. HIV seroconversion among public sexually transmitted disease clinic patients – Analysis of risks to facilitate early identification. **J Acquir Immune Defic Syndr**. V. 42 (1), p. 116-122, 2006.

MERÇON, M. et al. Risk-based assessment does not distinguish between recent and chronic HIV-1 infection in Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. V.13 (4), p. 272-275, 2009.

MERMIN, J. et al. Risk factors for recent HIV infection in Uganda. **JAMA**. V. 300 (5), p. 540-549, 2008.

MERSON, M. H.; PIOT, P. Perspectivas Mundiais sobre infecção pelo Vírus da Imunodeficiência e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. Princípios e prática de doenças infecciosas. 6. Ed. Elsevier, 2006. capítulo 113, p. 5-20.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico AIDS-DST – Ano VI, n.01, 2009**. Disponível em <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 29 jul 2010.

MURPHY, G.; PARRY, J. V.; Assays for the detection of recent infection with Human immunodeficiency Virus type 1. **Eurosurveillance**. V. 13 (7-9), p. 04-10, Jul-Set. 2008.

NESHEIM, S. et al. Temporal trends in HIV type 1 incidence among inner-city childbearing women in Atlanta: Use of the IgG-capture BED-enzyme immunoassay. **AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES**. V. 21 (06), p. 537-544, 2005.

OLIVEIRA, C. A. F. et al. Rate and incidence estimates of recent human immunodeficiency virus type 1 infections among pregnant women in São Paulo, Brazil, from 1991 to 2002. **Journal of Clinical Microbiology**. V. 43 (3), p. 1439-1442, 2005.

OLIVEIRA, C. A. F. Estimativa da incidência de infecção pelo HIV com amostras de soro em gestantes e de usuários de CTA encaminhadas para diagnóstico, empregando o algoritmo de testes sorológicos para infecção recente pelo HIV (STARHS). São Paulo, SP, 2006. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo.

PAREKH, B. S. et al. Quantitative detection of increasing HIV type 1 antibodies after seroconversion: A simple assay for detection recent HIV infection and estimating incidence. **AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES**. V. 18 (04), p. 295-307, 2002.

PAREKH, B. S.; McDOUGAL, S. Application of laboratory methods for estimation of HIV-1 incidence. **Indian J Med Res**. 121, p. 510-518, 2005.

PROGRAMA ESTADUAL DST/AIDS. Boletim informativo – DST/AIDS. Ano IX, n.02. Dezembro, 2009. Semestral.

PINTO, M. E; STRUCHINER, C. J. A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da epidemia. **Cad. Saúde Pública**. V. 22 (3), p. 473-484, 2006.

REHLE, T. et al. National HIV incidence measures – new insights into the South African epidemic. **SAMJ**. V. 97 (3), p. 194-199, 2007.

REZENDE, E. L. L. F.; PASCON, A. R. P.; PEREIRA, G. F. M.; GIVISIEZ, J. M.; SOUSA, A. I. A.; ARRUDA, M. R.; SAKITA, K.; CUNHA, A. R. C. Cenário epidemiológico. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico AIDS-DST**. Ano IV nº 01 - 27ª à 52ª semanas epidemiológicas – julho a dezembro de 2008 e 01ª à 26ª semanas epidemiológicas – janeiro a junho de 2009. Brasília – DF, 2009.

SAPHONN, V. et al. Trends of HIV-1 seroincidence among HIV-1 sentinel surveillance groups in Cambodia, 1999-2002. **J Acquir Immune Defic Syndr**. V. 39 (5), p. 587-592, 2005.

SCHWARRCZ, S. et al. Differences in the temporal trends of HIV seroincidence and seroprevalence among sexually transmitted disease clinic patients, 1989 – 1998: Application of the serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion. **American Journal of Epidemiology**. V. 153 (10), p. 925-934, 2001.

SULIGOI, B. et al. Identifying recent HIV infections using the avidity index and na automated enzyme immunoassay. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. V. 32, p. 424-428, 2003.

VU, S. L. et al. **Eurosurveillance**. V. 13 (7-9), p. 11-16, Jul-Set. 2008.

APÊNDICE – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

DADOS DA AMOSTRA:

- 1) Código da amostra: _____
- 2) Origem: 1 – Cabo () 2 – Paulista ()
- 3) Ano de diagnóstico: 1 – 2004 () 2 – 2005 () 3 – 2006 () 4 – 2007 ()
5 – 2008 () 6 – 2009 ()
- 4) Sexo: 1 – Feminino () 2 – Masculino ()
- 5) Gestante: 1- Sim () 2- Não () 3- Não se aplica ()
- 6) Idade: _____ 1 – Não informado ()
- 7) Situação de risco para a infecção pelo HIV:

– Acidente ocupacional.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Bissexual.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Heterossexual.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Homossexual.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Transfusão sanguínea.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Profissional do sexo.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Transmissão vertical.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Usuário de drogas injetáveis.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Parceiro de HIV+.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Paciente de clínica de DST.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Caminhoneiro.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Paciente de tuberculose.	0 – Não () 1 – Sim ().
– Vítima de estupro.	0 – Não () 1 – Sim ().
- 8) Escolaridade: 1 – $\leq$ 8 anos de estudo () 2 - $>$ 8 anos de estudo ()
3- Não informado ()

9) Local de residência:

- 1 – Cabo ()
- 2 – Paulista ()
- 3 – Outra cidade da RMR ()
- 4 – Cidade do interior do Estado ()
- 5 – Outro Estado do Brasil ()
- 6 – Estrangeiro ()
- 7 – Não informado ()

10) Inserção no mercado de trabalho:

- 1 – Empregado ()
- 2 – Autônomo ()
- 3 – Desempregado ()
- 4 – Estudante ()
- 5 – Dona de casa ()
- 6 – Aposentado ()
- 7 – Não informado ()

11) Estado Civil:

- 1 – Solteiro ()
- 2 – Casado/amigado ()
- 3 – Separado/divorciado ()
- 4 – Viúvo ()
- 5 – Não informado ()

DADOS RELACIONADOS AO DIAGNÓSTICO:

12) Sintomatologia: 1 – Sim () 2 – Não () 3 – Não informado ()

13) D.O do EIE 1ª amostra: 1 – Fraca reação <1.0 ()
2 – Forte reação ≥ 1.0 ()

14) Resultados do BED: 1 – Infecção recente ()
2 – Infecção tardia ()

DO do BED: _____

15) Resultado Avidéz (AXSYM): 1 – < 0.8 () 2 – ≥ 0.8 ()
AI do AXSYM: _____

ANEXO A – APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

Recife, 16 de dezembro de 2009.

Prezadas Investigadora

Informamos a Vsa., que foi aprovado na reunião do dia 16/12/2009, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, o projeto de pesquisa, **“UTILIZAÇÃO DO ENZIMAIMUNOENSAIO DE CAPTURA BED HIV-1 (BED-CEIA) PARA A DETERMINAÇÃO DA INCIDÊNCIA DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM DOIS CENTROS DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO (CTA) DA REGIÃO METROPOLITANA DO RECIFE.**, conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos resolução 196/96.

Atenciosamente,

Maria Tereza Dutra
Secretária Executiva do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Agamenon Magalhães

ANEXO B – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA



MEMÓRIAS DO
INSTITUTO
OSWALDO
CRUZ

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Objetivos e política editorial](#)
- [Formato e estilo](#)

ISSN 0074-0276 *versão
impressa*
ISSN 1678-8060 *versão on-line*

Objetivos e política editorial

As Memórias do Instituto Oswaldo Cruz são uma revista multidisciplinar que publica pesquisas originais relativas aos campos da medicina tropical (incluindo patologia, epidemiologia de campo e estudos clínicos), parasitologia médica e veterinária (protozoologia, helmintologia, entomologia e malacologia) e microbiologia médica (virologia, bacteriologia e micologia). A revista aceita, especialmente, pesquisas básicas e aplicadas em bioquímica, imunologia, biologia molecular e celular, fisiologia, farmacologia e genética relacionada a essas áreas. Comunicações breves são também consideradas. Artigos de revisão só quando solicitados. A revista publica oito números regulares, constituindo um por ano. Ocasionalmente, trabalhos apresentados em simpósios ou congressos são publicados como suplementos.

Os artigos apresentados devem ser escritos preferencialmente em inglês. Quando neste idioma, para não causar atrasos na publicação sugerimos que sejam checados por alguém que tenha o inglês como primeira língua e que, preferencialmente, seja um cientista da área.

A submissão de um manuscrito às Memórias requer que este não tenha sido publicado anteriormente (exceto na forma de resumo) e que não esteja sendo considerado para publicação por outra revista. A veracidade das informações e das citações bibliográficas é de responsabilidade exclusiva dos autores.

Os manuscritos serão analisados por pelo menos dois pareceristas; a aprovação dos trabalhos será baseada no conteúdo científico e na apresentação.

Somente serão aceitas submissões eletrônicas dos artigos, no seguinte endereço: <http://submission.scielo.br/index.php/mioc/login>.

Por meio desse serviço você pode submeter o artigo e acompanhar o status do mesmo durante todo o processo editorial. Garantindo rapidez e segurança na submissão do seu manuscrito e agilizando o processo de avaliação.

O manuscrito deverá ser preparado de acordo com as [Orientações aos Autores](#).

Ao encaminhar um manuscrito para a revista, os autores devem estar cientes de que, se aprovado para publicação, o copyright do artigo, incluindo os direitos de reprodução em todas as mídias e formatos, deverá ser concedido exclusivamente para as Memórias. A revista não recusará as solicitações legítimas dos autores para reproduzir seus trabalhos. Para maiores informações sobre o formato e o estilo da revista, favor consultar um número recente da Revista ou entrar em contato com a Editoria Científica

pelos telefones (+55-21-2598.4335/2561-1442), fax (+55-21-2280-5048), ou e-mail (memorias@fiocruz.br / memorias@ioc.fiocruz.br).

Formato e estilo

O manuscrito (incluindo tabelas e referências) deve ser preparado em um software para edição de textos, em espaço duplo, fonte 12, paginado. As margens devem ser de pelo menos 3 cm. As figuras deverão vir na extensão tiff, com resolução mínima de 300 dpi. Tabelas e figuras deverão vir em documentos separados.

Deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem:

Título resumido: com até 40 caracteres (letras e espaços)

Título: com até 250 caracteres

Autores: sem títulos ou graduações

Afiliação institucional: endereço completo somente do autor correspondente

Resumo: com até 200 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves). Deve enfatizar novos e importantes aspectos do estudo ou observações.

Palavras-chave: devem ser fornecidos de 3 a 6 termos, de acordo com a lista Medical Subject Headings (Mesh) do Index Medicus.

Notas de rodapé: indicando a fonte de financiamento e mudança de endereço

Introdução: deve determinar o propósito do estudo, oferecer um breve resumo (e não uma revisão de literatura) dos trabalhos anteriores relevantes, e especificar quais novos avanços foram alcançados através da pesquisa. A introdução não deve incluir dados ou conclusões do trabalho em referência.

Materiais e Métodos: deve oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo seja repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas bastam ser referenciadas.

Ética: ao descrever experimentos relacionados a temas humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentos humanos (institucional ou regional) e de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 1983. Ao relatar experimentos em animais, indicar se diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais, ou qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório foram seguidas.

Resultados: devem oferecer uma descrição concisa das novas informações descobertas, com o mínimo julgamento pessoal. Não repetir no texto todos os dados contidos em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve limitar-se ao significado de novas informações e relacionar as novas descobertas ao conhecimento existente. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

Agradecimentos: devem ser breves e concisos e se restringir ao absolutamente

necessário.

Referências: devem ser precisas. Somente as citações que aparecem no texto devem ser referenciadas. Trabalhos não publicados, a não ser os já aceitos para publicação, não devem ser citados. Trabalhos aceitos para publicação devem ser citados como " in press "; nesse caso, uma carta de aceitação da revista deverá ser fornecida. Dados não publicados devem ser citados somente no texto como " unpublished observations "; nesse caso, uma carta com a permissão do autor deve ser fornecida. As referências ao final do manuscrito devem ser organizadas em ordem alfabética de acordo com o sobrenome do primeiro autor.

Os títulos de revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus, consultar:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals&TabCmd=Limits>.

• **No texto, usar o sobrenome do autor e a data:**

Lutz (1910) ou (Lutz 1910).

Com dois autores, a forma é:

(Lutz & Neiva 1912) ou Lutz and Neiva (1912).

Quando há mais que dois autores, somente o primeiro é mencionado:

Lutz et al. (1910) ou (Lutz et al. 1910).

• **Nas referências, usar os seguintes estilos:**

Artigo de revista

Chagas C, Villela E 1922. Forma cardíaca da tripanosomíase americana. Mem Inst Oswaldo Cruz 14: 15-61.

Livro ou Tese

Forattini OP 1973. Entomologia Médica. Psychodidae, Phlebotominae, Leishmaniose, Bartonelose, Vol. IV, Edgard Blucher, São Paulo, 658 pp.

Morel CM 1983. Genes and Antigens of Parasites. A Laboratory Manual, 2nd ed., Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, xxii + 580 pp.

Mello-Silva CC 2005. Controle alternativo e alterações fisiológicas em *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), hospedeiro intermediário de *Schistosoma mansoni* Sambom, 1907 pela ação do látex de *Euphorbia splendens* var. *hislopiae* N.E.B (Euphorbiaceae), PhD Thesis, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 85 pp.

Capítulo de livro

Cruz OG 1911. The prophylaxis of malaria in central and southern Brasil. In R Ross, The Prevention of Malaria, John Murray, London, p. 390-398.

Artigo de revista na Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from:

<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografia na Internet

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Homepage/Web site

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Parte de uma homepage/Web site

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

BASE DE DADOS NA INTERNET

Acesso aberto:

Who's Certified [database on the Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Acesso fechado:

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [updated 2001 Nov 20; cited 2002 Aug 12]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html

Parte de uma base de dados na Internet

MeSH Browser [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002 - [cited 2003 Jun 10]. Meta-analysis; unique ID: D015201; [about 3 p.]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> Files updated weekly. Updated June 15, 2005

• **Ilustrações:** figuras e tabelas devem ser compreensíveis sem a necessidade de referência ao texto.

- Figuras: as fotografias devem ser bem nítidas, com alto contraste, ampliadas em preto e branco em papel brilhante, se apresentadas lâminas, as figuras devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As escalas devem ser indicadas por uma linha ou barra na figura, e referenciadas, se necessário, na legenda (por exemplo, bar = 1 mm etc.). Lâminas e gráficos devem ajustar-se tanto em uma coluna (8 cm) ou na largura completa (16.5 cm) da página, e devem ser menores que a página para permitir a inclusão da legenda. As letras e números nas figuras devem ter tamanho legível após a redução ou a impressão. Ilustrações coloridas somente podem ser aceitas se os autores assumirem os custos. Por outro lado, uma fotografia colorida ilustra a capa de cada fascículo de Memórias, e os autores são convidados a submeter para consideração da revista ilustrações com legendas de seus manuscritos que poderão vir a ilustrar a capa.

- Tabelas: devem complementar, e não duplicar, o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos romanos. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela, com quaisquer explicações ou notas de rodapé (identificadas com letras a, b, c etc.) colocadas abaixo.

- **Comunicações breves:** devem ser breves e diretas. Seu objetivo é comunicar com rapidez resultados ou técnicas particulares. As comunicações não devem ocupar mais do que três páginas impressas, incluindo figuras e/ou tabelas. Não devem conter referências em excesso. As referências devem ser citadas no final do texto, usando o mesmo formato para artigos originais. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentados.

- **Formato alternativo:** Os manuscritos podem ser submetidos seguindo os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produzidos pelo International Committee of Medical Journal Editors, também conhecidos como Vancouver Style. Nesse caso, os autores devem seguir as diretrizes da quinta edição (Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47, ou no website <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq/htm>), sendo responsáveis por modificar o manuscrito onde diferir das instruções aqui apresentadas, se o manuscrito for aceito para publicação. Os autores também deverão seguir os Uniform Requirements para quaisquer outras diretrizes omitidas nestas instruções.

Uma vez que um trabalho seja aceito para publicação, os autores devem enviar:

- uma declaração de **affidavit** fornecida pela produção editorial da revista, assinada por todos os autores. Autores de diferentes países ou instituições podem assinar em diferentes folhas que contenham a mesma declaração.
- uma declaração de **copyright** fornecida pela produção editorial da revista, assinada pelo autor responsável pela correspondência.
- **Taxas:** a revista não cobra taxas para publicação.
- **Provas:** serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar para a Produção Editorial na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.

[[Home](#)] [[Sobre a revista](#)] [[Corpo editorial](#)] [[Assinaturas](#)]



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

**Av. Brasil, 4365
21040-900 Rio de Janeiro RJ Brazil
Tel.: +55 21 2598-4335
Fax: +55 21 2280-5048 / 2561-1442**



memorias@fiocruz.br