UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Mestrado Profissionalizante em Biotecnologia

DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE

**VALIDAÇÃO DE KIT IMUNOCROMATOGRÁFICO RÁPIDO PARA
DIAGNÓSTICO DO HIV 1/2**

RIBEIRÃO PRETO

2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Mestrado Profissionalizante em Biotecnologia

**VALIDAÇÃO DE KIT IMUNOCROMATOGRÁFICO RÁPIDO
PARA DIAGNÓSTICO DO HIV 1/2**

DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, área de concentração: Mestrado Profissionalizante em Biotecnologia, como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Profa. Dra. Elisa Maria de Sousa Russo

RIBEIRÃO PRETO

2019

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nicollete, Diego Rinaldi Pavesi

Validação de kit imunocromatográfico rápido
para diagnóstico do HIV 1/2. Ribeirão Preto, 2019.

143 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área
de concentração: Biotecnologia.

Orientadora: Russo, Elisa Maria de Sousa.

Nome: NICOLLETE, Diego Rinaldi Pavesi.

Título: Validação de kit imunocromatográfico rápido para diagnóstico do HIV 1/2.

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*À minha mãe, Dirce, que nunca
desistiu de me apoiar e incentivar, com sua
dedicação colossal. À minha esposa, Jaque,
por toda motivação, paciência e
compreensão. Por todo o amor e confiança
depositados em mim e no meu trabalho.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Dirce, a mulher mais incrível que tive a oportunidade de conhecer, batalhadora incansável, dotada de dedicação e amor infinitos.

À minha esposa Jaque, por me proporcionar tudo que eu necessito em todos os âmbitos da minha vida, com leveza, bom humor, carinho, paciência, compreensão e um amor imensurável.

À minha orientadora, Professora Dra. Elisa Maria de Sousa Russo pela oportunidade, por todo o suporte, presteza e tranquilidade mesmo nos momentos mais difíceis, confiando no meu potencial e trabalho.

À minha grande amiga e admirável cientista Ana Cláudia Cipriano, pelas valorosas dicas e sugestões.

Ao Dr. Wagner Maricondi, presidente da WAMA Diagnóstica, e a Maria Angélica de Camargo, gestora de pesquisa e desenvolvimento da empresa, por todo o incentivo e apoio.

À equipe da Wama Diagnóstica, em especial de pesquisa e desenvolvimento, controle de qualidade, fabricação e gestores que estiveram ao meu lado quando mais necessário.

Aos professores doutores Simone Kashima Haddad, Kamilla Swiech Antonietto e Edson Zangiacomi Martinez pelos conselhos e orientações imprescindíveis em momentos cruciais dessa jornada.

À secretaria do programa de Mestrado Profissional em Biotecnologia e Hemoterapia pela cordialidade e atendimento.

À Universidade de São Paulo, à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e ao Hemocentro de Ribeirão Preto e toda a equipe envolvida, incluindo docentes e servidores pela qualidade do serviço prestado à sociedade, com ênfase na educação, tão transformadora e necessária.

Aos meus colegas de intercâmbio Luana Barreto Domingos e Luan Oliveira, pela parceria em um momento único de nossas vidas e a amizade que sem dúvida perdurará.

Aos meus “filhos” felinos Frida e Ulisses, pela companhia e amor incondicional.

*“O mundo e o universo são lugares
extremamente belos, e quanto mais os
compreendemos mais belos eles parecem.”*

Richard Dawkins

RESUMO

Estima-se que aproximadamente 38 milhões de pessoas ao redor do mundo são portadoras do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) e que em torno de 2 milhões de novas infecções ocorram por ano. No Brasil, desde o início da epidemia de AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*) até junho de 2018, foram registrados 926.742 casos. Desses casos, 327.655 óbitos foram identificados tendo como causa básica a síndrome. Nessa perspectiva, ferramentas diagnósticas para detecção rápida e eficaz da infecção são essenciais para a contenção da doença. Descreve-se nessa dissertação a validação de um kit para diagnóstico rápido que utiliza a metodologia de imunocromatografia para detecção de anticorpos anti-HIV 1/2, chamado “Imuno-Rápido HIV”, da empresa WAMA Diagnóstica. O produto teve seu desempenho comparado ao de outro kit disponível no mercado, que utiliza a mesma metodologia (*Comercial A*) e ao da técnica de quimioluminescência, tomada como padrão para esse ensaio. Realizaram-se os testes de sensibilidade e especificidade clínicas, utilizando 734 amostras de soro e sangue total. Foram realizados diversos testes para avaliação do kit quanto sensibilidade, especificidade, repetibilidade, reprodutibilidade, bem como estudos para estimar e/ou determinar seu prazo de validade. O kit avaliado apresentou sensibilidade clínica de 100% e especificidade clínica de 99,77%. Em relação à repetibilidade e reprodutibilidade, em 100% das vezes os resultados intra e inter-ensaio foram coincidentes e o mesmo continuou apresentando bons resultados quando submetido aos testes de estabilidade acelerada e real, apontando que o prazo de validade do produto seja de pelo menos 18 meses. O produto não sofreu interferências frente a amostras hemolisadas, lipêmicas, ictericas e congeladas e descongeladas várias vezes. Em relação à especificidade analítica, o teste não sofreu interferência significativa em amostras reagentes para Fator Reumatoide (FR), Hepatite C (HCV), Hepatite B (HBsAg), e apresentou pequena interferência (2%) para pacientes gestantes (HCG positivo). O kit Imuno-Rápido HIV mostrou-se capaz de detectar anticorpos anti-HIV, apresentando sensibilidade e especificidade dentro dos padrões desejáveis, e eficácia comparável a outros kits do mercado, podendo ser uma ferramenta importante para detecção da infecção pelo HIV na população.

Palavras-chave: HIV. AIDS. Teste imunocromatográfico rápido. Validação.

ABSTRACT

It is estimated that almost 38 million people around the world are living with HIV and about 2 million new infections occur every year. In Brazil, since the beginning of the AIDS epidemic up to June, 2018, 926,742 cases were reported, of which 327,655 led to death by the syndrome. With this scenario, diagnostic tools for quick and effective detection of the infection are indispensable for the disease contention. This work describes the validation process of a kit for rapid diagnostic of HIV infection, which relies on immunochromatography method for detection of anti-HIV 1/2 antibodies, called “Imuno-Rápido HIV”, by WAMA Diagnóstica. This product’s performance was compared to another commercially available kit, that uses the same method and technology (Commercial A), and also to the technique of chemiluminescence, taken as the standard for this assay. Clinical sensitivity and specificity tests were performed using 734 serum and whole blood samples. Several tests were performed to evaluate the product regarding sensitivity, specificity, repeatability, reproducibility and estimation/determination of shelf life. The kit presented 100% clinical sensitivity and 99,77% clinical specificity. Regarding repeatability and reproducibility, 100% of the times the intra and inter-assay results were in accordance to the expected. Test performance was good even when submitted to the temperature stress in the accelerated stability assay. This result was confirmed by the real time stability test, that showed that the kit has a shelf-life of at least 18 months. The product didn’t show interference from hemolyzed, lipemic, icteric or frozen/thawed samples. Regarding analytical specificity, the kit didn’t cross react with rheumatoid factor (RF), Hepatitis C (HCV) and Hepatitis B (HBsAg) reactive samples. It presented slight interference in pregnant women samples (around 2%). Thus, Imuno-Rápido HIV has shown to be able to successfully detect anti-HIV antibodies with high sensitivity and specificity, within desirable standards, an efficacy comparable to other products of the marker, meaning it can be an important tool for early HIV detection in population in general.

Keywords: HIV. AIDS. Rapid test. Validation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema representativo de teste rápido imunocromatográfico.....	18
Figura 2 – Procedimento de leitura do Imuno Rápido HIV.....	27
Figura 3 – Kit de autoteste para HIV “ALERTA”, da Wama Diagnóstica.....	29
Figura 4 – Avaliação visual de interferentes pré-analíticos em amostras de soro humano.....	36
Figura 5 – Teste de reprodutibilidade dos 3 lotes produzidos.....	55
Figura 6 – Teste de repetibilidade do Imuno-Rápido HIV.....	57
Figura 7 – Resultados dos testes com painel de referência internacional da OMS.....	57
Figura 8 – Teste de estabilidade acelerada do Imuno-Rápido HIV.....	59
Figura 9 – Teste de estabilidade em tempo real do Imuno-Rápido HIV.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reatividade dos soros analisados por técnica de quimioluminescência.....	39
Tabela 2 – Detecção de anticorpos anti-HIV nas amostras de soro utilizando o kit <i>Comercial A</i> e comparação com os resultados obtidos por quimioluminescência.....	40
Tabela 3 – Reatividade encontrada nas amostras de sangue total testadas com o kit <i>Comercial A</i>	40
Tabela 4 – Comparativo dos resultados do Imuno-Rápido HIV na detecção de anticorpos anti-HIV utilizando-se a técnica de quimioluminescência (soro) e Kit <i>Comercial A</i> (sangue total) como referência.....	41
Tabela 5 – Sensibilidade e especificidade clínicas e cálculos correlatos para o Imuno-Rápido HIV.....	41
Tabela 6 – Apresentação dos dados de análise da influência de interferentes.....	42-46
Tabela 7 – Apresentação dos dados relativos à análise de especificidade analítica do Imuno-Rápido HIV.....	46-51
Tabela 8 – Estudo de especificidade analítica realizado com amostras de gestantes.....	51
Tabela 9 – Reprodutibilidade do kit em avaliação.....	52
Tabela 10 – Dados obtidos da análise de repetibilidade do Imuno-Rápido HIV.....	54
Tabela 11 – Resultados do <i>kit</i> Imuno-Rápido HIV frente a painel de soroconversão.....	56
Tabela 12 – Resultados do <i>kit</i> Imuno-Rápido HIV frente a painel de referência internacional da OMS.....	67
Tabela 13 – Desempenho do teste a 56°C - Teste de estabilidade acelerada.....	58
Tabela 14 – Resultados do teste de estabilidade em tempo real – Temperatura ambiente.....	60
Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas.....	74-131

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

cDNA – DNA complementar

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CTA – Centro de Testagem e Aconselhamento

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DOU – Diário Oficial da União

DPP – Plataforma de duplo percurso, do inglês *dual path platform*

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática, do inglês *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

FN – Falso negativo

FP – Falso positivo

FR – Fator Reumatoide

gp – Glicoproteína

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B, do inglês *Hepatitis B Surface Antigen*

hCG – Gonadotrofina coriônica humana, do inglês *Human Chorionic Gonadotropin*

HCV – Vírus da Hepatite C, do inglês *Hepatitis C Virus*

HIV – Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*

IB – Imuno blot

IBR – Imuno blot Rápido

IC – Intervalo de Confiança

IFI – Imunofluorescência

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

kDa – Kilodalton

MS – Ministério da Saúde

NIBSC – Instituto nacional para padrões biológicos e controle, do inglês *National Institute for Biological Standards and Control*

nm – Nanômetro

NR – Não reagente

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação em cadeia da polymerase, do inglês *Polymerase chain reaction*

pH – Potencial Hidrogeniônico

POC – Teste no local de atendimento, do inglês *Point of care*

Reag. – Reagente

RNA – Ácido Ribonucleico

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TM – Testes moleculares

UNAIDS – Programa unificado das Nações Unidas em HIV/AIDS, do inglês *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

USP – Universidade de São Paulo

VN – Verdadeiro negativo

VP – Verdadeiro positivo

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

WB – Imunoblot de proteínas, do inglês *Western Blot*

μL – Microlitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 A testagem <i>point of care</i> e a metodologia imunocromatográfica no diagnóstico rápido.....	16
1.2 O HIV.....	20
1.3 A Doença.....	23
1.4 O Diagnóstico.....	23
1.4.1 ELISA.....	23
1.4.2 Testes complementares.....	24
1.4.3 Testes rápidos.....	25
1.5 Imuno Rápido HIV – Wama Diagnóstica.....	26
1.6 HIV ALERTA – Wama Diagnóstica.....	28
1.7 Justificativa.....	29
1.8 Hipótese.....	30
2. OBJETIVOS.....	31
2.1 Objetivo geral.....	31
2.2 Objetivos específicos.....	31
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
3.1 Amostras.....	32
3.2 Aspectos Éticos.....	32
3.3 Testes.....	32
3.3.1 Testagem com o produto Imuno Rápido HIV.....	33
3.3.2 Testagem com kit imunocromatográfico concorrente.....	33

3.3.3 Testagem com metodologia de quimioluminescência.....	34
3.4 Análise estatística clínica.....	34
3.5 Reprodutibilidade do teste.....	35
3.6 Repetibilidade do teste.....	36
3.7 Análise de interferentes e Especificidade Analítica.....	36
3.8 Teste com painel de soroconversão.....	37
3.9 Teste com painel de referência internacional.....	37
3.10 Determinação de estabilidade em tempo real e acelerada.....	37
3.11 Validação externa.....	38
4. RESULTADOS.....	39
4.1 Análise das amostras com o teste padrão por metodologia de quimioluminescência.....	39
4.2 Testes realizados com o kit <i>Comercial A</i>	39
4.3 Validação de sensibilidade e especificidade clínicas – Imuno Rápido HIV.....	40
4.4 Testes de interferentes e especificidade analítica.....	42
4.5 Análise da reprodutibilidade do kit.....	52
4.6 Teste de repetibilidade.....	54
4.7 Painel de soroconversão.....	56
4.8 Painel de referencia internacional.....	56
4.9 Estabilidade acelerada por estresse de temperatura.....	58
4.10 Estabilidade do produto em tempo real.....	60
4.11 Validação externa.....	62
5. DISCUSSÃO.....	63

6. CONCLUSÕES.....	68
7. REFERÊNCIAS	69
APÊNDICE A –Lista de amostras utilizadas.....	74
ANEXO A – Aprovação do comitê de ética.....	132
ANEXO B – Trecho da bula do Imuno-Rápido HIV.....	136
ANEXO C – Relatório de validação externa Fiocruz – INCQS: HIV Alerta.....	137
ANEXO D – Publicação do DOU – HIV Alerta.....	140

1 INTRODUÇÃO

1.1 A testagem *point of care* e a metodologia imunocromatográfica no diagnóstico rápido

Os avanços tecnológicos atuais levaram a sociedade a uma nova era das análises clínicas, com desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas, suprimindo necessidades em várias áreas e trazendo a possibilidade de novas estratégias analíticas. Essas estratégias visam, por exemplo, prover resultados mais rápidos com a mesma eficiência dos exames tradicionais, de forma que o paciente não precise aguardar dias para obter seu diagnóstico e possa receber o pronto tratamento e orientação acerca de suas enfermidades (NGOM; YANCHENG; WANG, 2010; JUNG et al., 2015).

Metodologias diagnósticas centralizadas (realizadas em um laboratório de análises clínicas estabelecido) requerem pessoal altamente especializado, além de infraestrutura complexa e equipamentos, e por isso envolvem custos que podem se tornar inacessíveis para pacientes e corpos clínicos em regiões menos privilegiadas financeiramente e/ou em situações especiais. Em reconhecimento dessa dificuldade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras entidades têm recomendado a busca por novas ferramentas diagnósticas que possam ser eficazes em cenários com acesso limitado a um laboratório central. De acordo com algumas estimativas, com o uso de tecnologias rápidas e laboratório-independentes para somente quatro infecções (pneumonia bacteriana, sífilis, malária e tuberculose), mais de 1,2 milhões de mortes por ano poderiam ser evitadas em países em desenvolvimento (DRAIN et al., 2014).

A testagem *point of care* (POC) tem se tornado uma das maneiras mais importantes de diagnóstico dentro das áreas de análises clínicas, segurança alimentar e ambiental, pois quando comparada à testagem em laboratórios centralizados, oferece resultados com precisão e eficácia, porém em tempo muito menor. Podemos definir como POC as metodologias rápidas e remotas que podem ser realizadas de maneira descentralizada para atendimento facilitado no local de atenção aos pacientes. Estima-se que em 2018, o mercado global de diagnóstico POC representará uma fatia de US\$27,5 bilhões, com crescimento principalmente em países em desenvolvimento, populosos e com grande prevalência de doenças crônicas e infecciosas (VASHIST et al., 2015). Ensaio de imunocromatografia de fluxo lateral (*Lateral flow*) destacam-se nessa categoria de testes rápidos, apresentando grande crescimento no mercado mundial. A expansão desse tipo de ensaio no mercado em países desenvolvidos como os Estados Unidos excede em muito o crescimento dos produtos para diagnóstico *in vitro* no geral

(SAJID; KAWDE; DAUD, 2015; VASHIST et al., 2015). O primeiro kit de fluxo lateral comercialmente bem-sucedido foi o teste de gravidez baseado na detecção rápida da gonadotrofina coriônica humana (hCG) na urina, simplesmente adicionando-se urina ao teste para realizar o ensaio (MAY, 1991).

Testes de fluxo lateral se apresentam como uma alternativa barata e versátil na área de diagnóstico clínico, especialmente para triagem de doenças, e principalmente no que diz respeito aos casos citados anteriormente, de regiões menos desenvolvidas do mundo, onde não há capacidade suficiente de recurso e infraestrutura para realizar grande quantidade de testes mais avançados. Eles possibilitam leitura visual (sem necessidade de equipamentos ou instrumentação), realização do ensaio em somente um ou pouquíssimos passos e utilizam reagentes que podem ser facilmente armazenados e utilizados (YAGER et al., 2006; FU, 2011).

Resumidamente, o método de fluxo lateral se baseia no princípio da imunocromatografia, no qual o analito presente na amostra aplicada se liga a um reagente marcado impregnado em uma membrana. Esse complexo é formado no início do teste e transportado por capilaridade através de membrana de nitrocelulose, encontrando reagentes imobilizados que o capturam, determinando o surgimento de bandas coloridas que podem ser visualizadas a olho nu e interpretadas (PAEK, 2000; O' FARRELL, 2009).

A plataforma de detecção do teste rápido imunocromatográfico é composta por base de amostra, base de conjugado, membrana de teste, base absorvente e o chamado *card*, que se trata de uma proteção plástica onde todas as membranas repousam, conferindo certa resistência mecânica ao dispositivo. A base de amostra geralmente é de fibra de vidro, que pode ou não receber algum tratamento, e é onde se aplica a amostra. Ela pode filtrar certos elementos da amostra e alterar propriedades desta, como seu pH, por exemplo, de forma a liberá-la para a base de conjugado de maneira mais acessível para o ensaio. Para a base de conjugado, também se utiliza fibra de vidro com ou sem tratamento químico, e nela são impregnados reagentes marcados que se ligarão ao analito que se busca detectar. A membrana de teste é onde ocorre a reação propriamente dita (ligação dos imunocomplexos às bandas teste e controle), sendo a nitrocelulose o material mais utilizado para ela pelas suas características de capilaridade. Nessa membrana são aplicados reagentes de captura que ali são imobilizados por interação eletrostática, pontes de hidrogênio e/ou ligações hidrofóbicas. A aplicação é realizada geralmente em formato de linhas ou bandas. A base absorvente mais comumente utilizada é a de celulose, que tem como função receber e absorver todo o excesso de fluido que passou pelo teste, abrigando-o de forma a evitar o fluxo de retorno (*backflow*) (CHEN; YANG, 2015;

NGOM; YANCHENG; WANG, 2010). Dois principais formatos estão disponíveis para os testes rápidos imunocromatográficos: o “sanduíche” e o “competitivo”. O formato competitivo é mais utilizado quando os analitos são pequenas moléculas com poucos ou somente um epítopo de ligação, e é mais comum para os testes de drogas de abuso. Quando a molécula a ser detectada é maior e capaz de se ligar em mais de um determinante (como um anticorpo anti-HIV, no caso do presente estudo), é mais comum optar pelo formato sanduíche (O’FARRELL, 2009; QIAN; BAU, 2004).

Um esquema representativo da estrutura de um teste rápido imunocromatográfico está demonstrado a seguir, na Figura 1.

Figura 1 - Esquema representativo de teste rápido imunocromatográfico

Fonte: Adaptado de Chen e Yang (2015).

Sucintamente, podemos definir o funcionamento de um teste rápido de fluxo lateral da seguinte maneira: a amostra biológica líquida é aplicada no início da tira (geralmente abrigada numa região própria dentro de um cassete plástico), mais precisamente na base de amostra. Pode ser adicionado nesse momento também um tampão de corrida ou diluente de amostra, que pode conter diversas substâncias importantes para o funcionamento do teste, como agentes tamponantes, surfactantes e bloqueadores, por exemplo. O material poroso das membranas provê ação capilar suficiente para que se inicie um fluxo do líquido no sentido da base de amostra para a base absorvente. A amostra passa então pela base de conjugado, onde o conjugado impregnado é reidratado e ocorre a ligação do analito com um reagente marcado, geralmente com partículas de ouro coloidal ou látex. Esse fluxo lateral leva a mistura até a membrana de teste, geralmente de nitrocelulose, onde estão aplicadas as bandas teste e controle (reagentes de captura). Caso o analito esteja presente na amostra, o complexo analito-conjugado é capturado pelo reagente específico na área de teste e começa a se acumular nessa região, determinando a formação de uma banda colorida. O excesso de material continua a fluir e vem

a encontrar a banda controle, onde outro reagente deve sempre capturar moléculas inespecíficas marcadas do conjugado, demonstrando que o fluxo ocorreu corretamente, que os reagentes estão funcionando e validando o teste. O restante de líquido é então absorvido pela base absorvente no final da tira. Os resultados podem ser interpretados pela observação da formação ou da ausência de bandas na janela de leitura do cassete, que permite a visualização das bandas teste e controle. O funcionamento descrito se aplica ao teste no formato sanduíche, no qual a formação da banda teste indica resultado reagente. No caso de testes competitivos, o resultado deve ser interpretado de maneira inversa: como o analito compete com o conjugado pela ligação na banda teste, a amostra é considerada reagente se não há surgimento da mesma. Como citado, a banda controle deve sempre aparecer para validar o teste. Caso ela não surja, isso indica que houve algum problema com o dispositivo. O teste deve ser então desconsiderado e realizado novamente com outro dispositivo (FENTON et al., 2009; QUESADA-GONZÁLEZ; MERKOÇI, 2015; O'FARRELL, 2009; SHARMA et al., 2015).

Os testes rápidos ganham destaque em um cenário em que mais de 95% das mortes por doenças infecciosas são causadas por falta de diagnóstico e tratamento adequados, devido a deficiências na infraestrutura dos sistemas de saúde e a controle de custos (SU et al., 2015). Dessa forma, existe uma grande necessidade de novas ferramentas diagnósticas que permitam diagnóstico efetivo, barato e ágil dessas doenças. A Organização Mundial de Saúde estabeleceu um conjunto de critérios para guiar o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas em cenários com recursos limitados. De acordo com o órgão, os testes devem ser viáveis financeiramente (apresentar baixo custo), sensíveis, específicos, fáceis de usar (*user-friendly*), rápidos, robustos, não podem requerer equipamento para leitura e devem ser direcionados ao público-alvo (pacientes) (SU et al., 2015). Portanto, os testes de fluxo lateral se apresentam como poderosas ferramentas para atender essa importante demanda global, e se destacam grandemente no diagnóstico da infecção pelo HIV (BRANSON, 2003).

No Brasil, os testes rápidos imunocromatográficos vêm sendo cada vez mais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo HIV (do inglês *human immunodeficiency virus*) por apresentarem desempenho semelhante aos outros testes sorológicos para detecção dos anticorpos anti-HIV, com as vantagens de apresentarem resultado em no máximo 30 minutos, facilidade de leitura a olho nu e não necessitarem de equipamentos especiais para sua execução. Os testes rápidos e outras metodologias semelhantes são indicadas pela portaria SVS/MS número 151, de 14/10/2009, como uma das opções para a etapa de triagem de amostras ou para o diagnóstico rápido em situações especiais da infecção pelo HIV (BRASIL, 2018).

De acordo com o Ministério da Saúde, pela facilidade de execução, os testes rápidos podem ser utilizados para ampliar o acesso ao diagnóstico em redes de serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial ou localizadas em regiões de difícil acesso, centros de testagem e aconselhamento (CTAs), segmentos populacionais flutuantes, populações vulneráveis, parceiros de pessoas vivendo com HIV/AIDS, entre outras situações especiais (BRASIL, 2018).

1.2 O HIV

Estima-se que aproximadamente 38 milhões de pessoas são portadoras do HIV ao redor do mundo e que em torno de 2 milhões de novas infecções por HIV ocorram por ano (UNAIDS, 2019). No Brasil, desde o início da epidemia de AIDS (Síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome* até junho de 2018, foram registrados 926.742 casos, sendo que desses, foram identificados 327.655 óbitos tendo como causa básica a síndrome; em 2017 estima-se que em torno de 11 mil pessoas faleceram de causas relacionadas à AIDS no país (BRASIL, 2018; UNAIDS, 2019; WHALEY; MAYER, 2014).

O HIV é um vírus do gênero *Lentivirus* (que tem como característica o desenvolvimento de doenças crônicas e com longo período de latência) e família *Retroviridae*, e se apresenta como uma partícula esférica de 100 a 120 nm de diâmetro. Apresenta em seu núcleo duas cópias de RNA de cadeia simples, envoltas por um nucleocapsídeo, um capsídeo e um envelope externo composto de uma bicamada fosfolipídica. Seu genoma apresenta três principais genes que codificam diversas proteínas, estruturais e enzimáticas, as regiões *gag*, *pol* e *env*. As proteínas virais são nomeadas como “gp”, para glicoproteínas ou “p”, no caso de proteínas, seguido de um número, que corresponde a massa molecular daquele constituinte em kilodaltons. O vírus apresenta dois subtipos, HIV-1 e HIV-2, sendo que o principal agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) no mundo é o HIV-1 (BRASIL, 2018; BELASIO et al., 2010).

O HIV não é viável fora da corrente sanguínea ou tecido linfático. Além disso, o vírus é facilmente inativado por exposição a detergentes e desinfetantes comuns. Dessa forma, a transmissão do mesmo requer contato direto do sangue ou secreções contaminadas com regiões de pele danificada (exceto a do tipo vertical – de mãe para filho durante a gestação), como lesão com agulhas ou instrumentos perfurocortantes ou abrasão de mucosas causadas por relação sexual desprotegida, por exemplo. A transmissão do HIV também é altamente dependente das propriedades biológicas do vírus, sua concentração no fluido corporal contaminado e

finalmente, a suscetibilidade do hospedeiro (BELASIO et al., 2010). A principal via de transmissão do vírus no Brasil é a sexual, seguida do uso de material contaminado por usuários de drogas injetáveis, transfusões, acidentes de trabalho e transmissão vertical (BRASIL, 2018).

Os principais alvos do vírus no organismo humano são os linfócitos T, sendo a molécula CD4 o receptor clássico descrito como responsável pela ancoragem do mesmo na célula. A infecção se dá pela interação entre glicoproteínas virais do envelope, principalmente gp41 associada a gp120 (para HIV-1) e gp36 associada a gp105 (para HIV-2), que interagem com o CD4 da célula alvo. Além disso, estão envolvidas no processo outras moléculas que participam como cofatores ou correceptores, que se mostraram importantes para a penetração celular e início do ciclo replicativo do HIV, como os correceptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4. Ao se aproximar da célula-alvo, iniciam-se as interações entre as proteínas virais, os receptores e correceptores da célula. A gp120, conectada com gp41, se liga à molécula CD4 do linfócito causando uma alteração conformacional na gp120 que promove sua ligação com os correceptores de quimiocina CCR5 e CXCR4. Ocorre então, uma alteração conformacional na gp41, expondo seu peptídeo de fusão, que se insere na membrana do linfócito. Dessa forma, atuando como uma ponte, o complexo ligado promove a fusão das membranas do vírus e da célula (BELASIO et al., 2010; STEFANI et al., 1998; WEISS, 1996).

O ciclo de replicação do HIV se inicia pela fusão do envelope viral à membrana plasmática da célula, liberando no citoplasma seu RNA viral. Em seguida a enzima viral transcriptase reversa converte o RNA viral em uma molécula de DNA complementar viral de dupla hélice, que será integrada ao genoma celular pela enzima viral integrase. A integração do DNA viral e a expressão do provírus requerem que a célula alvo esteja em estado ativo, pois as células nessa fase expressam fatores necessários para transcrição reversa, integração e expressão do DNA viral. Ao mesmo tempo, células quiescentes latentemente infectadas que contém provírus integrados são reservatórios importantes e duradouros para o HIV (STEFANI et al., 1998, CHUN et al., 1997).

Na célula em estado ativo inicia-se a transcrição do cDNA viral em RNA mensageiro, que por sua vez no citoplasma atua na síntese e processamento de proteínas estruturais virais. As proteínas geradas são grandes moléculas precursoras que são clivadas pelas proteases virais, gerando componentes dos novos vírus. Os componentes interagem entre si, montando as novas partículas virais imaturas, que migram para a superfície da célula e atravessam a membrana da mesma, levando consigo parte dela, formando o novo envelope. Muitas vezes, durante o

processo, proteínas das células do hospedeiro são incorporadas à membrana viral que podem se tornar enriquecidas com fosfolipídios e colesterol (STEFANI et al., 1998; WEISS, 2000).

Após a transmissão do vírus, há um período de aproximadamente dez dias, chamado de fase eclipse, onde o RNA viral é indetectável no plasma. Quando a transmissão se dá através da mucosa, uma pequena população de células CD4⁺ é infectada no local e gera uma resposta imunológica inata, que se estabelece no foco e atrai uma quantidade maior de células T, o que aumenta a replicação viral. O vírus é então disseminado para os linfonodos e depois sistemicamente. O pico da viremia se dá em torno de 21 a 28 dias após a exposição ao HIV. A resposta imune após a disseminação sistêmica é tardia e insuficiente, ao passo que o aumento de células T CD4⁺ favorece a replicação do vírus (novos alvos) e o aumento de células T CD8⁺ pode exercer controle parcial da infecção, porém não é suficiente para impedir a depleção de linfócitos T CD4⁺, que pode progredir para um conjunto de sinais e sintomas de imunodepressão que denominamos AIDS (BRASIL, 2018).

O aparecimento de uma resposta imune celular HIV específica e a subsequente síntese de anticorpos anti-HIV levam a uma queda da carga viral plasmática e à cronicidade da infecção pelo HIV. A resposta imune celular parece ser mais importante na fase de infecção aguda e a resposta humoral na fase crônica. A resposta humoral contra o HIV é vigorosa. Grande parte das proteínas do HIV são imunogênicas, porém a maior parte da resposta se dá contra glicoproteínas do envelope como gp120 e gp41 e uma proteína do capsídeo viral, a p24. A principal imunoglobulina ativada na resposta primária é da classe IgM (imunoglobulina M) e, devido a persistência do vírus, gradativamente aumenta a produção também da . Diferente de muitas outras doenças infecciosas, não é possível utilizar a IgM para diferenciar infecção recente de infecção crônica, pois ela pode apresentar picos em outras fases da doença, num padrão de variação intermitente de sua produção e concentração plasmática. A IgG (imunoglobulina G), por sua vez, leva algum tempo para atingir níveis séricos elevados, mas persiste por anos. Dessa forma, a diferenciação de infecção recente de crônica só pode ser feita com desenvolvimento de testes que analisem a avidéz dos anticorpos (BRASIL, 2018).

1.3 A doença

A fase aguda da doença é marcada pelas manifestações clínicas da entrada do vírus no organismo e se assemelha aos sintomas de infecção aguda por outros vírus comuns. Um indivíduo recentemente infectado pode apresentar de uma a três semanas de mal-estar geral, com sintomas que incluem dor de cabeça, dor nos olhos, dores musculares, irritação na

garganta, febre e inchaço nos linfonodos, além de *rash* eritematoso. Foram reportados também casos de candidíase, encefalite, pneumonite, diarreia e outros distúrbios gastrointestinais. Nessa fase, a viremia e antigenemia são detectáveis, o vírus pode estar presente no líquido e no fluido seminal, porém, os anticorpos só poderão ser detectados a partir de 6 a 30 dias da infecção (LEVY, 1993).

Passada a fase aguda, o indivíduo entra em um período assintomático ou de latência, em que as taxas de proliferação e destruição do vírus encontram-se em estado de equilíbrio. Essa fase pode durar de meses a alguns anos. Com o passar do tempo e as agressões constantes por parte do vírus, ocorre depleção das células CD4+, que levará à manifestação da AIDS nos casos sem tratamento. Enquanto em um indivíduo saudável encontram-se em torno de 1200 células CD4+ por microlitro de sangue, em um paciente desenvolvendo a síndrome podem ser encontradas 400 ou menos, o que leva a grande suscetibilidade a infecções oportunistas, num quadro de grave imunodepressão que caracteriza a fase final da doença, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, ou AIDS (BRASIL, 2018; LEVY, 1993; WEISS, 2000).

1.4 O diagnóstico

1.4.1 ELISA

O primeiro teste comercial licenciado para detecção da infecção pelo HIV foi um imunoenensaio enzimático (ELISA), introduzido em 1985, quando se iniciou a triagem de doadores de sangue nos EUA. Esses ensaios de primeira geração detectavam apenas a IgG contra o HIV-1 e eram ineficientes para detecção de HIV de diferentes subtipos. Tratava-se de um imunoenensaio de formato indireto, no qual a fase sólida era constituída de antígenos obtidos de um lisado viral. O soro do paciente reagia com esses antígenos caso houvesse IgG anti-HIV e os anticorpos capturados eram detectados por um conjugado contendo anticorpos anti-IgG humana. Eles apresentavam positividade para pacientes infectados após um período de 6 a 8 semanas da data de contato. Por apresentar baixa especificidade e sensibilidade quando comparados aos testes mais modernos, os ensaios de primeira geração foram descontinuados (OWEN, 2012; MURPHY; AITKEN, 2011; BRASIL, 2018).

A segunda geração de ensaios aumentou a especificidade utilizando proteínas recombinantes ou peptídeos como antígenos virais que detectavam os anticorpos IgG no soro do paciente ainda no formato indireto. Eles anteciparam em uma semana o prazo para detecção

quando comparados aos de primeira geração. O desenvolvimento de ensaios de terceira geração representou um avanço significativo pois além de permitirem a detecção de anticorpos anti-HIV de classe IgG e IgM, eles possibilitaram a detecção mais precoce da infecção, em aproximadamente 3 semanas após a exposição ao vírus. Trata-se de um ensaio no formato “sanduíche”, onde antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos são usados tanto na fase sólida quanto no conjugado. Os anticorpos do paciente se ligam aos antígenos dos dois componentes do teste, gerando um complexo e indicando a positividade. A possibilidade de detectar anticorpos da classe IgM torna esse ensaio muito mais sensível que os anteriores. Ao mesmo tempo, há aumento de especificidade pois o conjugado liga-se apenas à valência livre do anticorpo que está no complexo imune. Em média, a janela de detecção desses ensaios é de 22 a 25 dias (CORNETT; KIRN, 2013; BRASIL, 2018).

Os ensaios de quarta geração se tornaram disponíveis nos Estados Unidos em 2010. Eles detectam, além dos anticorpos IgG e IgM como os de terceira geração, a proteína p24 por ter anticorpos anti-p24 imobilizados na fase sólida e presentes no conjugado juntamente com os demais componentes. A detecção da p24 traz redução significativa no tempo de janela para positividade, podendo identificar pacientes infectados após 2 semanas do contato com o vírus (CORNETT; KIRN, 2013, BRASIL, 2018)

1.4.2 Testes complementares

Os testes complementares são utilizados para confirmar a reatividade em algum dos testes de triagem, como o ELISA. Eles utilizam diferentes formatos e princípios. Estão incluídos nessa categoria: imunofluorescência indireta (IFI), western blot (WB), imunoblot (IB), imunoblot rápido (IBR) e os testes moleculares (TM).

A IFI foi bastante utilizada na primeira década de infecção pelo HIV. Nessa técnica, coloca-se o soro do paciente que contém os anticorpos a serem detectados em contato com células T expressando antígenos do HIV imobilizadas numa lâmina. Os anticorpos se ligam e então são adicionados anticorpos anti-IgG humanos marcados com moléculas fluorescentes, revelando o resultado sob microscopia (CORNETT; KIRN, 2013; BRASIL, 2018).

Nas técnicas WB e IB empregam-se proteínas nativas do HIV separadas por eletroforese e transferidas para uma membrana, ou proteínas e peptídeos do vírus impregnadas diretamente nessas membranas. Após incubação com as amostras de soro ou plasma, os anticorpos do paciente ligam-se seletivamente em cada uma das regiões e as bandas são reveladas utilizando

um anti-anticorpo marcado, determinando para quais peptídeos ou proteínas o soro do paciente é reagente. O IBR funciona de maneira semelhante, mas trata-se de um teste rápido no formato DPP (plataforma de duplo percurso, do inglês *dual path platform*) (BRASIL, 2018).

Já os TM detectam diretamente a presença de componentes do vírus, como o RNA ou DNA pró-viral. São realizados principalmente pelo método da reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*). Esses ensaios são particularmente importantes para detecção da fase aguda da doença, onde a viremia se encontra alta e os anticorpos podem ainda não ser detectáveis. Outra aplicação importante dessa metodologia é a detecção precoce do HIV em crianças com exposição perinatal, pois crianças nascidas de mães soropositivas adquirem anticorpos anti-HIV passivamente, inviabilizando os testes sorológicos (CORNETT; KIRN, 2013; BRASIL, 2018).

1.4.3 Testes rápidos

Os testes tradicionais descritos requerem estrutura centralizada, pessoal especializado e a liberação do resultado pode levar alguns dias, acarretando demora no processo de triagem/diagnóstico. Os testes rápidos são imunoensaios simples que podem ser realizados em até 30 minutos. Eles ampliam o acesso ao diagnóstico pela simplicidade de uso e descentralização. Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2018), os testes rápidos são particularmente importantes como parte de política pública de acesso ao diagnóstico para toda a população e medida de contenção do avanço da AIDS, sendo para utilização em situações e locais a seguir: centros de testagem e aconselhamento, unidades de testagem móvel, centros de atenção psicossocial, segmentos populacionais flutuantes, serviços de atendimento de emergência, prontos-socorros, hospitais e maternidades, populações vulneráveis, parceiros e parceiras de pessoas vivendo com HIV/AIDS, acidentes biológicos ocupacionais, gestantes, parturientes e puérperas sem pré-natal, pessoas em situação de violência sexual, entre outras.

Devido aos grandes avanços ocorridos no desenvolvimento dos testes rápidos, estudos indicam ótima sensibilidade (99,3 – 100%) e especificidade (99,7 – 99,9%) em suas performances (DASKALAKIS, 2011). O Ministério da Saúde requer um mínimo de 99% de especificidade clínica e 99,5% de sensibilidade clínica para registro de um teste rápido para HIV. Exige também algumas características que facilitam o acesso ao teste e o seu uso, como poucas etapas de execução, baixo número de reagentes envolvidos, armazenamento em temperatura ambiente, pequeno tempo de execução, entre outras. Essas características garantem

que o teste tenha a precisão e exatidão necessárias para triagem da infecção pelo HIV e viabilizam o uso dos testes rápidos em algoritmos determinados para diagnóstico diferencial da doença (BRASIL, 2018).

1.5 Imuno-Rápido HIV – Wama Diagnóstica

A Wama Diagnóstica é uma indústria de produtos para laboratórios clínicos localizadas no município de São Carlos, interior de São Paulo. Se consolidou no mercado brasileiro como uma companhia voltada à pesquisa, desenvolvimento e produção de kits e reagentes para diagnóstico laboratorial, em especial imuno-diagnóstico, tendo como carro chefe a linha “Imuno-Rápido”, testes imunocromatográficos rápidos para testagem POC. Com capital 100% nacional, é a única empresa brasileira que detém a tecnologia para a fabricação de testes imunocromatográficos por metodologia *Lateral flow* e produção de tiras de urina. Possui estrutura e capacidade produtiva para atender grandes pedidos e licitações, inclusive atendendo o Ministério de Saúde brasileiro para distribuição de kits na rede pública, podendo chegar à produção de 2 milhões de testes rápidos mensais. Devido à sua grande verticalização de processos e internalização de pesquisa e desenvolvimento, possui também grande controle dos fatores envolvidos nos testes e processos produtivos, possibilitando a prática de preços altamente competitivos a nível nacional e internacional.

O Imuno-Rápido HIV da Wama Diagnóstica é um teste rápido no formato de *lateral flow* desenvolvido para determinação qualitativa de anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2 por método imunocromatográfico “sanduíche”, utilizando uma combinação de proteínas recombinantes dos vírus HIV 1/2 conjugadas a ouro coloidal e também imobilizadas em membrana para identificação seletiva dos anticorpos anti-HIV em amostras de soro, plasma ou sangue total.

A amostra é aplicada na base de amostra juntamente com uma solução tampão diluente. Por capilaridade, inicia-se o fluxo do teste em direção à próxima membrana, a base de conjugado. A base de conjugado contém uma suspensão de partículas de ouro coloidal conjugadas com antígenos do HIV-1 (gp41) e HIV-2 (gp36) aplicadas e secas no local. O fluxo reidrata o material impregnado, os anticorpos anti-HIV-1 e/ou anti-HIV-2 presentes na amostra ligam-se ao conjugado, formando um complexo. Este flui pela membrana de nitrocelulose até encontrar a banda teste, uma linha onde foram imobilizados também antígenos recombinantes gp41 e gp36. O acúmulo do complexo nessa região gera uma cor de rosa a roxo por depósito

do ouro coloidal, indicando a positividade do teste por leitura visual. Mais à frente, uma segunda banda é impregnada com um anticorpo inespecífico que se liga ao excesso de conjugado, formando a banda controle, que indica que o teste está funcionando corretamente e o valida. Todo o excesso de líquido é então absorvido pela membrana absorvente, que evita o acúmulo e vazamentos ou o retorno do material. Um esquema representativo do procedimento de leitura do teste, retirado da própria bula do produto, pode ser observada na Figura 2, a seguir:

Figura 2 – Procedimento de leitura do Imuno-Rápido HIV

Fonte: Imuno-rápido HIV (2017).

1.6 HIV “ALERTA” – Wama Diagnóstica

Em dezembro de 2017 a WAMA Diagnóstica deu entrada no processo de registro do produto HIV “ALERTA”, mesmo produto objeto de estudo dessa dissertação (Imuno-Rápido HIV), porém na apresentação de auto-teste. Esse formato facilita o acesso dos pacientes ao diagnóstico, pois possibilita que os mesmos adquiram o kit em farmácias convencionais e realizem o teste em suas residências, inclusive com baixo custo para o cliente final, democratizando o acesso à informação sobre a sorologia.

Para desenvolvimento do produto, foram utilizadas exatamente as mesmas formulações aplicadas no Imuno-Rápido HIV, porém foram necessárias adequações na apresentação para

permitir a realização do teste por pacientes leigos. Sendo assim, foi realizado extenso estudo de usabilidade, embalagem e instruções de uso.

Mesmo tendo a mesma formulação, e sendo somente uma apresentação diferente do próprio Imuno-Rápido HIV, entendeu-se que um novo registro fazia-se necessário, e consequentemente, o produto deveria ser submetido aos mesmos trâmites que um novo kit. Dentro desses trâmites, foi necessário o envio de amostras de 1000 testes para o INCQS (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde), que realizou vários testes de validação com o produto a fim de permitir seu registro junto aos órgãos regulatórios brasileiros.

Em março de 2018, os resultados satisfatórios do INCQS relativos ao produto foram recebidos pela Wama Diagnóstica e o produto foi registrado com sucesso mediante publicação no DOU (Diário Oficial da União) do dia 09 de Abril de 2018, disponível para consulta no Anexo D. Uma foto do produto pode ser observada na Figura 3.

Figura 3 – Kit de auto-teste para HIV “ALERTA”, da Wama Diagnóstica

Fonte: Alerta ([2019?])

No presente estudo apresentamos a validação do referido kit imunocromatográfico rápido para diagnóstico da infecção pelo HIV, desenvolvido e produzido pela empresa WAMA Diagnóstica (São Carlos-SP), cujas apresentações são chamadas de Imuno-Rápido HIV e HIV “ALERTA”. Para tanto, foram realizadas análises comparativas do desempenho do kit frente a um concorrente do mercado de mesma metodologia e frente à técnica de quimioluminescência, que foi tomada como padrão.

1.7 Justificativa

A despeito da consciência sobre os riscos do HIV ter aumentado com o passar dos anos devido ao aumento da velocidade e disponibilidade de informações, muitas comunidades e indivíduos ainda encontram barreiras para o diagnóstico precoce do HIV e supressão de carga viral, principalmente populações marginalizadas e sob alto risco de infecção pelo vírus. Ainda, existe uma proporção significativa de pessoas infectadas com o HIV que desconhecem sua soropositividade e a falta de acesso ao diagnóstico aumenta o risco de transmissão. Estudos demonstram que a implantação de metodologias de testagem rápida e aconselhamento tendem a diminuir a transmissão do vírus (POTTIE et al., 2014).

Como relatado anteriormente, o formato de teste rápido imunocromatográfico de fluxo lateral oferece uma importante solução para os entraves encontrados no que diz respeito ao diagnóstico da infecção pelo HIV, apresentando desempenho comparável a outras tecnologias mais centralizadas. Ao possibilitar resultados rápidos e portáteis aos médicos e pacientes, este tipo de teste torna o processo de diagnóstico, e consequentemente o início do tratamento, muito mais ágil, evitando assim o aumento da propagação do vírus entre os indivíduos.

Entretanto, previamente a esse estudo, os testes rápidos diagnósticos para o HIV vendidos em território nacional eram todos importados, com várias empresas do Brasil colocando sua marca em produtos fabricados no exterior. O teste Imuno-Rápido HIV da Wama Diagnóstica representa um avanço no desenvolvimento do mercado diagnóstico nacional, e por consequência, na prevenção do HIV no Brasil, pois se trata do primeiro teste desenvolvido por uma empresa brasileira. Além disso, o presente estudo utilizou amostras brasileiras, o que alavanca as pesquisas em território nacional colocando o mercado diagnóstico brasileiro em posição de destaque, contribuindo para que se torne apto a competir com empresas multinacionais.

A nacionalização desse produto tende a trazer também uma redução no seu custo, e, portanto, facilitar o acesso a esse importante diagnóstico para parcelas da população que hoje estão à margem do conhecimento sobre sua sorologia.

1.8 Hipótese

O teste imunocromatográfico desenvolvido pela empresa WAMA Diagnóstica para diagnóstico da infecção pelo HIV 1/2 chamado Imuno-Rápido HIV “ALERTA” apresenta desempenho analítico comparável aos seus concorrentes e a outros testes para HIV utilizados atualmente no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Validar o desempenho de um kit imunocromatográfico utilizado para detecção de anticorpos anti-HIV, desenvolvido pela empresa WAMA Diagnóstica.

2.2 Objetivos específicos

São objetivos específicos desse trabalho:

- a) determinar a sensibilidade e especificidade clínicas do kit;
- b) avaliar possíveis interferentes para o teste utilizando amostras de pacientes negativos para HIV, porém positivos para hepatites B/C, outras doenças infecciosas ou gestantes;
- c) realizar análise comparativa dos resultados obtidos a partir do Imuno-Rápido HIV com um teste de quimioluminescência tomado como padrão e com outro kit imunocromatográfico rápido para HIV de marca concorrente;
- d) verificar padronização e homogeneidade na produção do kit a partir de seus resultados de repetibilidade e reprodutibilidade;
- e) validar o produto com painéis de soroconversão e de referência internacional para anticorpos anti-HIV;
- f) estabelecer o tempo de validade do produto, com estudos de estabilidade real e acelerada que determinarão sua vida útil;
- g) submeter a apresentação “Alerta” do produto à uma validação externa de órgãos competentes que possam corroborar para os resultados obtidos nesse estudo, confirmando a avaliação efetuada pelo pesquisador.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Amostras

Um total de 516 amostras de soro e 218 amostras de sangue total advindas da soroteca do Laboratório Maricondi em São Carlos (SP) foram utilizadas para avaliação da sensibilidade e especificidade analíticas do kit. Elas foram selecionadas através de triagem pelo sistema automatizado do laboratório de acordo com o resultado no laudo.

O tamanho amostral foi determinado como de no mínimo 300 amostras. Este número é considerado suficientemente grande para avaliar a especificidade e sensibilidade de um teste diagnóstico, de acordo com a literatura (BUJANG; ADNAN, 2016), visto que nesse caso a prevalência da doença na população em geral é pequena demais para determinar com precisão um cálculo de tamanho amostral viável. Sendo assim, um total de 734 amostras foram utilizadas, sendo 289 consideradas reagentes para anticorpos anti-HIV e 445 não reagentes, entre todas as matrizes biológicas utilizadas.

3.2 Aspectos Éticos

A utilização das amostras citadas foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP) em 29 de Maio de 2017, sob Protocolo CAAE nº 66661417.5.0000.5440. As amostras de soro e sangue total utilizadas foram previamente coletadas e receberam codificação pelos laboratórios cedentes, de forma que as identidades dos indivíduos foram preservadas, e o pesquisador não teve acesso a esses dados. Sendo assim, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aprovada pelo comitê. A aprovação do Comitê pode ser verificada no Anexo A.

3.3 Testes

As amostras de soro foram testadas pelo pesquisador pelo método de quimioluminescência, que determinou o resultado padrão esperado para as mesmas. Todas as amostras foram testadas também com kit imunocromatográfico concorrente e disponível no

mercado. Todos os resultados foram comparados fazendo-se em paralelo os testes com o Imuno-Rápido HIV, desenvolvido e produzido pela Wama Diagnóstica, em São Carlos (SP).

Para realização dos testes, foram produzidos 3 lotes pilotos chamados de “Lote 1”, “Lote 2” e “Lote 3”. Os três lotes do produto tiveram suas fabricações padronizadas realizadas em dias diferentes, sendo que suas matérias primas principais (antígenos, anticorpos e conjugados) divergiam entre si em relação a lote. Esse procedimento visa validar a formulação do produto verificando a homogeneidade do fornecimento das matérias primas e do processo de fabricação, sendo exigido por órgãos regulatórios na área de diagnóstico clínico no Brasil.

3.3.1 Testagem com o produto Imuno-Rápido HIV

Testou-se a amostragem citada no item 3.1 de acordo com as instruções de uso descritas na bula do produto. O trecho da bula que diz respeito ao procedimento pode ser consultado no Anexo B. O procedimento iniciou-se com a dispensação de 10 µL de soro ou 20 µL de sangue total na cavidade de amostra indicada no dispositivo de teste. A seguir, 3 gotas do diluente de amostra foram adicionadas na mesma cavidade e aguardou-se de 15 a 20 minutos em temperatura ambiente para incubação e corrida. Passado esse tempo, realizou-se a interpretação dos resultados, com verificação do surgimento de bandas na janela de leitura. Para tanto, de acordo com as instruções, considerou-se teste reagente aquele que apresentasse duas bandas, uma na região “T” (teste) e outra na região “C” (controle). Quando houve o surgimento de somente uma banda na região “C”, o resultado foi interpretado como não reagente. A corrida foi considerada inválida nos casos em que não surgiu nenhuma banda ou nos que surgiu somente banda na área “T”, sem o aparecimento da banda na área “C”. Nesses casos, desconsiderou-se os resultados (dados não apresentados) e os testes foram repetidos com novos dispositivos. A taxa de ocorrência desse evento foi insignificante.

3.3.2 Testagem com kit imunocromatográfico concorrente

A mesma amostragem de soro e sangue total foi testada utilizando-se um kit imunocromatográfico rápido adquirido do mercado para detecção de anticorpos anti-HIV 1/2.

Foram identificados tubos de ensaio que foram colocados na posição vertical em grades para tubos, nos quais pingou-se 3 gotas do tampão de teste e adicionou-se 10 µL do soro a ser testado, homogeneizando-o no tampão. A tira-teste foi mergulhada no tubo e retirada após 15

minutos para realização da leitura do resultado. Da mesma forma, o resultado foi interpretado como reagente com a formação de ambas as bandas, controle e teste; Não reagente, com o aparecimento somente da banda controle; e inválido, quando não houve surgimento da banda controle dentro do tempo determinado, havendo ou não banda na região teste.

3.3.3 Testagem com metodologia de quimioluminescência

As amostras de soro foram testadas também com a metodologia de quimioluminescência utilizando o kit Diasorin (equipamento LIAISON XL) no Laboratório Médico “Dr. Maricondi”, em São Carlos (SP). Esse kit não é adequado para testagem com sangue total.

Nesse teste, antígenos e anticorpos do HIV presentes no soro do paciente são detectados por reação com peptídeos e anticorpos do HIV-1 e HIV-2 marcados com moléculas luminescentes. A quantidade de luz emitida na reação é lida pelo equipamento, que determina a positividade ou negatividade da amostra. Como esse teste detecta também a p24 – análogo a um ELISA 4ª geração –, ele possui maior sensibilidade que o teste rápido, que tem performance semelhante a um ELISA 3ª geração. Assim, possíveis discrepâncias já esperadas em algumas amostras, em casos de infecção recente, nas quais os anticorpos ainda não podem ser detectados no soro do paciente, foram elucidadas realizando-se um teste Imuno Blot Rápido confirmatório Geenius HIV1/2 da empresa Bio-Rad. Os resultados reagentes somente para p24 foram desconsiderados (dados não apresentados).

3.4 Análise estatística clínica

Os dados obtidos dos testes descritos no item 3.3 foram analisados com base em cálculos estabelecidos para avaliação de testes diagnósticos.

A acuracidade de um teste diagnóstico pode ser definida como a proporção de classificações corretas que o teste faz de uma amostragem como positivas ou negativas, tomando seu resultado real como padrão. Ela pode ser subdividida para melhor estudo em duas principais medidas, a sensibilidade e a especificidade. A especificidade é a proporção de classificação correta dos indivíduos sem a doença, enquanto que a sensibilidade é a proporção de classificação correta dos indivíduos que possuem a doença. Isso significa que um teste muito sensível detecta uma grande proporção de indivíduos doentes corretamente, enquanto um teste muito específico provê resultados negativos para uma grande proporção de indivíduos não-

doentes (LINNET et al., 2012; BRASIL, 2018). O INCQS, (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde) é responsável por validar produtos para diagnóstico clínico e determina uma sensibilidade mínima de 100,0% e especificidade mínima de 99,5% para o teste rápido para diagnóstico da infecção pelo HIV 1/2. Esses dados podem ser confirmados no Anexo C desse trabalho.

Para o cálculo da sensibilidade e especificidade clínicas, foram utilizados os cálculos clássicos lembrados por Linnet e colaboradores (2012):

$$Sensibilidade = \frac{VP}{(VP + FN)}$$

$$Especificidade = \frac{VN}{(VN + FP)}$$

Onde: VP – Verdadeiramente positivos;

VN – Verdadeiramente negativos;

FN – Falsos negativos;

FP – Falsos positivos.

Foram também calculados os intervalos de confiança (IC) para sensibilidade e especificidade e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) (FLEISS; LEVIN; PAIC, 2003).

3.5 Reprodutibilidade do teste

A reprodutibilidade de um kit diagnóstico é determinada a partir da concordância de resultados apresentados entre testes com o mesmo produto, quando esse é utilizado nas mesmas amostras em cenários e situações diversas, como diferentes lotes produzidos, baterias de testes realizadas por diferentes operadores em datas diferentes, entre outros (JACOBSON, 1998).

Para realizar essa análise, foram selecionadas 9 amostras, 6 positivas e 3 negativas para o HIV. Essas amostras foram testadas utilizando o Imuno-Rápido HIV com lotes, operadores e dias diferentes.

3.6 Repetibilidade do teste

A repetibilidade de um kit diagnóstico é determinada a partir da concordância de resultados apresentados nas replicatas realizadas do mesmo teste com as mesmas amostras sob as mesmas condições e cenários (JACOBSON, 1998).

Para realizar esse teste, foram selecionadas 3 amostras, 2 positivas e uma negativa para o HIV. Essas amostras foram testadas com o mesmo lote do Imuno-Rápido HIV (dispositivo de teste e diluente de amostra), mesmo operador e mesmo dia, em 10 replicatas cada uma.

3.7 Análise de interferentes e especificidade analítica

Pode-se definir a especificidade analítica de um teste como a medida da capacidade desse teste detectar somente um analito específico em uma amostra, enquanto não reage positivamente a outras substâncias, relacionadas ou não ao analito, que possam estar presentes (SAAH; HOOVER, 1997; DIMESKI, 2008).

Nesta fase foram testadas amostras sabidamente não reagentes para o HIV, mas reagentes para hepatites B ou C, fator reumatoide, amostras de gestantes, amostras lipêmicas, hemolisadas, ictericas e congeladas/descongeladas várias vezes. As amostras que continham interferentes pré-analíticos como lipemia, hemólise e icterícia foram selecionadas a partir de observação visual dos soros, dessa forma foram utilizadas somente aquelas amostras que apresentavam característica visual muito intensa (lipemia/hemólise/icterícia “3+”), como pode ser observado na Figura 4.

Figura 4 – Avaliação visual de interferentes pré-analíticos em amostras de soro humano.

Fonte: Adaptado de The Centre for Pathology Diagnostics & Research Laboratories (2015).

O estudo de interferentes pré-analíticos foi realizado com 20 amostras de cada um dos interferentes, incluindo amostras reagentes para anticorpos anti-HIV. O estudo de

especificidade analítica a princípio foi realizado com 20 amostras reagentes para cada um dos analitos, mas como veremos no item 4.4, em um segundo momento foi necessário um aprofundamento do estudo em gestantes, que apresentaram maior tendência a falsos-positivos devido a anticorpos circulantes.

3.8 Teste com painel de soroconversão

Nesta fase o kit produzido foi testado frente a um painel de soroconversão contendo 6 amostras coletadas seriadamente a partir de sangrias de um paciente infectado recentemente com o vírus HIV, adquirido do fornecedor norte-americano Seracare (*HIV-1 Seroconversion Panel*).

O teste tem por finalidade determinar a partir de aproximadamente quantos dias da infecção o kit é capaz de detectá-la.

3.9 Teste com painel de referência internacional

Para assegurar o bom funcionamento do kit e validá-lo com amostras de referência internacional contendo diferentes anticorpos contra o HIV, incluindo subtipos do HIV-1 e uma amostra reagente exclusivamente para anticorpos anti-HIV-2, o kit foi testado com um painel adquirido do *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC). O painel utilizado foi o de código 02/210, estabelecido como o primeiro painel de referência internacional para anticorpos anti-HIV pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em Outubro de 2006 (WIGGLESWORTH; HEATH; HOLMES, 2010).

3.10 Determinação de estabilidade em tempo real e acelerada

Foi avaliado por quanto tempo o produto mantém suas características e desempenho esperado, para estimar/determinar sua validade de prateleira (*shelf-life*). Para isso, realizamos dois tipos de teste: análise em tempo real e estabilidade acelerada. No primeiro, o produto é armazenado nas condições de umidade e temperatura recomendadas e são feitos testes periódicos para analisar a manutenção ou decaimento do desempenho do teste (MAGARI; MURPHY; FERNANDEZ, 2002). Este foi realizado até que fossem atingidos 18 meses da

fabricação do produto, pois a validade pretendida é de 1 ano e 6 meses, a partir da data de fabricação.

No segundo teste, o produto foi submetido a temperaturas elevadas para acelerar sua degradação e testes periódicos foram realizados para verificar o desempenho do produto. O decaimento do desempenho foi comparado com um teste deixado nas condições ideais de armazenamento. Como resultado foi possível estabelecer uma relação entre o tempo de estufa e o tempo real de validade, utilizando estudos adaptados dos cálculos de estabilidade de Arrhenius (MAGARI; MURPHY; FERNANDEZ, 2002), bem como baseando-se também em estudos prévios realizados pelo Controle de Qualidade da Wama Diagnóstica e em estimativas obtidas com resultados de estudos com kits semelhantes.

Assim, consideramos que o tampão diluente de amostra mantido em estufa a 56 °C por 7 dias e a placa teste em estufa a 56 °C por 3 dias equivalem a 18 meses de envelhecimento do produto, conferindo-o a validade correspondente.

Para estabilidade acelerada, a placa teste e o tampão diluente permaneceram em estufa a 56 °C durante o período descrito e o produto foi utilizado após o estresse de temperatura. Os resultados foram comparados com os obtidos de unidades do produto mantidas na temperatura ideal de armazenamento (2 a 30 °C).

No estudo de estabilidade em tempo real, os testes e diluente foram armazenados dentro da temperatura recomendada (2 a 30°C) e testagens periódicas foram realizadas, utilizando-se alíquotas das mesmas três amostras de soro usadas no teste de estabilidade acelerada. A partir da data de fabricação, o produto foi testado trimestralmente.

Foram utilizadas três amostras de soro para realização dos estudos de estabilidade: uma amostra reagente, uma amostra fracamente reagente e uma amostra não reagente da coleção da empresa, que possuíam volume abundante e suficiente para repetidos testes.

3.11 Validação externa

Um total de 1000 kits da apresentação “ALERTA” foram fabricados e enviados à Fundação Oswaldo Cruz - INCQS, que realizou validação do produto quanto à sua documentação, rotulagem e sensibilidade e especificidade clínicas. Os resultados retornaram à empresa em formato de relatório e estão disponíveis no Anexo C.

4 RESULTADOS

4.1 Análise das amostras com o teste padrão por metodologia de quimioluminescência

As alíquotas de soro selecionadas para a amostragem foram testadas utilizando a metodologia de quimioluminescência, que determinou o resultado das mesmas, de acordo com procedimento descrito no item 3.3.3. A Tabela 1 contém os resultados globais desses testes.

Tabela 1 – Reatividade dos soros analisados por técnica de quimioluminescência

Quimioluminescência	
Soro Reagente	191 amostras
Soro Não reagente	325 amostras
Total	516 amostras

Fonte: O autor (2019).

Portanto, de acordo com a metodologia padrão, dentre os 516 soros testados temos 191 amostras reagentes para anticorpos anti-HIV (todos HIV-1) e 325 amostras não reagentes.

4.2 Testes realizados com o kit *Comercial A*

Com esse teste foi possível observar o desempenho do kit concorrente de mesma metodologia disponível no mercado, realizando comparações dos resultados das amostras de soro com aqueles obtidos por quimioluminescência. O teste também possibilitou a caracterização comparativa das amostras de sangue total, para posterior testagem com o produto da Wama Diagnóstica. Os procedimentos foram seguidos de acordo com o indicado pelo fabricante e descritos no item 3.3.2. Os resultados estão dispostos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Detecção de anticorpos anti-HIV nas amostras de soro utilizando o Kit *Comercial A* e comparação com os resultados obtidos por quimioluminescência

<i>Comercial A</i>	Quimioluminescência		Total
	Reagente	Não reagente	
Reagente	191	0	191
Não reagente	0	325	325
Total	191	325	516

Fonte: O autor (2019).

Tabela 3 – Reatividade encontrada nas amostras de sangue total testadas com o kit *Comercial A*

Amostras	Não reagente	Reagente
218	120	98

Fonte: O autor (2019).

De acordo com os testes apresentados, determinou-se como esperado que das amostras de soro, 191 são reagentes para HIV e 325 são não reagentes. Determinou-se também que 120 amostras de sangue total testadas têm resultado não reagente com o Kit *Comercial A*, e 98 têm resultado reagente, coincidindo também com os resultados do laboratório fornecedor das amostras. Esse kit apresentou 100% de sensibilidade e especificidade clínicas quando comparado aos resultados de quimioluminescência das amostras de soro.

4.3 Validação de sensibilidade e especificidade clínicas – Imuno-rápido HIV – WAMA Diagnóstica

Com os resultados das amostras de sangue total e soro obtidas através da quimioluminescência e do kit concorrente disponíveis, realizou-se testagem das amostras com o kit desenvolvido e produzido pela Wama Diagnóstica. Para as amostras de soro, o produto foi comparado com a técnica de quimioluminescência e com o Kit *Comercial A*, enquanto que para as amostras de sangue total foi comparado apenas ao Kit *Comercial A*. Os testes foram realizados conforme descrito no item 3.3.1. Para tanto, utilizaram-se os 3 lotes pilotos produzidos e as mesmas 516 amostras de soro e 218 amostras de sangue total. Os resultados

foram reproduzidos qualitativamente entre si em 100% das vezes, portanto somente o resultado total é apresentado.

Os cálculos referentes ao desempenho de diagnóstico clínico do kit foram realizados conforme descrito no item 3.4. Os resultados de sensibilidade e especificidade e seus cálculos correlatos estão dispostos na Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Comparativo dos resultados do Imuno-Rápido HIV na detecção de anticorpos anti-HIV utilizando-se a técnica de quimioluminescência (soro) e Kit *Comercial A* (sangue total) como referência.

Imuno-Rápido HIV	Testes Referência		Total
	Reagente	Não reagente	
Reagente	289	1	290
Não reagente	0	444	444
Total	289	445	734

Nota: Apresentação em números de amostras reagentes ou não reagentes.

Fonte: O autor (2019).

Tabela 5 – Sensibilidade e especificidade clínicas e cálculos correlatos para o Imuno-Rápido HIV

Especificação	Imuno-Rápido HIV	Intervalo de confiança
Sensibilidade	100,00%	0,99 – 1,00
Especificidade	99,77%	0,99 – 1,00
Valor Preditivo Negativo	100,00%	1,00 – 1,00
Valor Preditivo Positivo	99,7%	0,99 – 1,00

Nota: Dados em porcentagem. Intervalos de confiança determinados a 95%.

Fonte: O autor (2019).

Com a realização dos cálculos mencionados nesse item e considerando os resultados obtidos na testagem, determinou-se que a sensibilidade clínica do Imuno-Rápido HIV é de 100,00%, e sua especificidade clínica é de 99,8%.

4.4 Testes de interferentes e especificidade analítica

Os testes de interferentes e especificidade analítica foram realizados conforme descrito no item 3.7. Foram testadas 20 amostras de cada interferente, e os resultados podem ser visualizados na Tabela 6.

Tabela 6 – Apresentação dos dados de análise da influência de interferentes

Amostra	Interferente apresentado	Quimioluminescência	(continua)		
			Lote 1	Lote 2	Lote 3
CG1	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG2	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG3	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG4	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG5	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG6	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG7	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG8	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG9	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG10	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG11	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG12	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG13	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG14	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG15	Congelamento/Descongelação	NR	NR	NR	NR
CG16	Congelamento/Descongelação	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.

Tabela 6 – Apresentação dos dados de análise da influência de interferentes

Amostra	Interferente apresentado	Quimioluminescência	(continuação)		
			Lote 1	Lote 2	Lote 3
CG17	Congelamento/Descongelação	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
CG18	Congelamento/Descongelação	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
CG19	Congelamento/Descongelação	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
CG20	Congelamento/Descongelação	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
LIP1	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP2	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP3	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP4	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP5	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP6	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP7	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP8	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP9	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP10	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP11	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP12	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP13	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP14	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP15	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP16	Lipemia	NR	NR	NR	NR

Tabela 6 – Apresentação dos dados de análise da influência de interferentes

Amostra	Interferente apresentado	Quimioluminescência	(continuação)		
			Lote 1	Lote 2	Lote 3
LIP17	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP18	Lipemia	NR	NR	NR	NR
LIP19	Lipemia	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
LIP20	Lipemia	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
ICT1	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT2	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT3	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT4	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT5	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT6	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT7	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT8	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT9	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT10	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT11	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT12	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT13	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT14	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT15	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT16	Icterícia	NR	NR	NR	NR

Tabela 6 – Apresentação dos dados de análise da influência de interferentes

Amostra	Interferente apresentado	Quimioluminescência	(continuação)		
			Lote 1	Lote 2	Lote 3
ICT17	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT18	Icterícia	NR	NR	NR	NR
ICT19	Icterícia	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
ICT20	Icterícia	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
HEM1	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM2	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM3	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM4	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM5	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM6	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM7	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM8	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM9	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM10	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM11	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM12	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM13	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM14	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM15	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM16	Hemólise	NR	NR	NR	NR

Tabela 6 – Apresentação dos dados de análise da influência de interferentes

Amostra	Interferente apresentado	Quimioluminescência	(conclusão)		
			Lote 1	Lote 2	Lote 3
HEM17	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM18	Hemólise	NR	NR	NR	NR
HEM19	Hemólise	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
HEM20	Hemólise	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.

Nota: As amostras hemolisadas não mancharam as membranas de nitrocelulose, foi possível observar o resultado dos testes com facilidade.

Legenda: CG – Amostra de soro congelada e descongelada várias vezes; LIP – Amostra de soro lipêmica; ICT – Amostra de soro icterica; HEM – Amostra de soro hemolisada; Reag. – Resultado reagente; NR – Resultado Não reagente.

Fonte: O autor (2019).

De acordo com os testes realizados observou-se que o Imuno-Rápido HIV não sofre interferência de amostras congeladas e descongeladas várias vezes, lipêmicas, ictericas ou hemolisadas.

Os resultados do teste de especificidade analítica podem ser visualizados na Tabela 7.

Tabela 7 – Apresentação dos dados relativos à análise de especificidade analítica do Imuno-Rápido HIV

Amostra	Amostra positiva para	Quimioluminescência	(continua)		
			Lote 1	Lote 2	Lote 3
HCG1	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG2	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG3	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG4	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG5	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR

Tabela 7 – Apresentação dos dados relativos à análise de especificidade analítica do Imuno-Rápido HIV

(continuação)

Amostra	Amostra positiva para	Quimioluminescência	Lote 1	Lote 2	Lote 3
HCG6	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG7	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG8	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG9	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG10	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG11	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG12	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG13	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG14	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG15	Beta-HCG	NR	Reag. Fraco	Reag. Fraco	Reag. Fraco
HCG16	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG17	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG18	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG19	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
HCG20	Beta-HCG	NR	NR	NR	NR
FR1	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR2	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR3	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR

Tabela 7 – Apresentação dos dados relativos à análise de especificidade analítica do Imuno-Rápido HIV

(continuação)

Amostra	Amostra positiva para	Quimioluminescência	Lote 1	Lote 2	Lote 3
FR4	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR5	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR6	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR7	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR8	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR9	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR10	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR11	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR12	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR13	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR14	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR15	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR16	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR17	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR18	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR19	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
FR20	Fator Reumatoide	NR	NR	NR	NR
HCV1	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV2	HCV	NR	NR	NR	NR

Tabela 7 – Apresentação dos dados relativos à análise de especificidade analítica do Imuno-Rápido HIV

(continuação)

Amostra	Amostra positiva para	Quimioluminescência	Lote 1	Lote 2	Lote 3
HCV3	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV4	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV5	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV6	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV7	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV8	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV9	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV10	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV11	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV12	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV13	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV14	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV15	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV16	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV17	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV18	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV19	HCV	NR	NR	NR	NR
HCV20	HCV	NR	NR	NR	NR
HB1	HBsAg	NR	NR	NR	NR

Tabela 7 – Apresentação dos dados relativos à análise de especificidade analítica do Imuno-Rápido HIV

(continuação)

Amostra	Amostra positiva para	Quimioluminescência	Lote 1	Lote 2	Lote 3
HB2	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB3	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB4	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB5	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB6	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB7	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB8	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB9	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB10	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB11	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB12	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB13	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB14	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB15	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB16	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB17	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB18	HBsAg	NR	NR	NR	NR

Tabela 7 – Apresentação dos dados relativos à análise de especificidade analítica do Imuno-Rápido HIV

(conclusão)					
Amostra	Amostra positiva para	Quimioluminescência	Lote 1	Lote 2	Lote 3
HB19	HBsAg	NR	NR	NR	NR
HB20	HBsAg	NR	NR	NR	NR

Legenda: HCG – Amostra de soro positiva para beta-hCG; FR – Amostra de soro positiva para Fator Reumatoide; HCV – Amostra de soro positiva para anticorpos Anti-HCV; HB – Amostra de soro positiva para HBsAg; Reag. – Resultado reagente; NR – Resultado Não reagente.

Fonte: O autor (2019).

Os dados mostram que o Imuno-Rápido HIV não sofre interferência de amostras positivas para FR, HCV e HBsAg. Devido ao aparecimento de uma amostra falso positiva em paciente hCG positiva (gestante), foi necessário o aprofundamento do estudo e aumento de amostragem nessa população. Sendo assim, amostras dessas pacientes foram solicitadas ao laboratório de apoio e um estudo de especificidade analítica exclusivamente em população de pacientes gestantes foi realizado. As amostras foram testadas com o kit Imuno-Rápido HIV e confirmadas com a metodologia de quimioluminescência. Os resultados são apresentados em formato consolidado, somando-se às primeiras 20 amostras testadas, na Tabela 8 a seguir:

Tabela 8 – Estudo de especificidade analítica realizado com amostras de soro de gestantes - Imuno-Rápido HIV

Número de amostras testadas	Resultados Não reagentes em quimioluminescência	Resultados Não reagentes no Imuno-Rápido HIV	Falsos positivos
299	299 (100%)	293 (98%)	6 (2%)

Fonte: O autor (2019).

Sendo assim, observou-se uma pequena diminuição da especificidade analítica do kit quando testado exclusivamente com amostras hCG positivas (gestantes). Essa interferência tem sido alvo de controvérsia na literatura, tendo alguns estudos demonstrado a possibilidade de alteração nos resultados de ensaios que detectam anticorpos nessas pacientes. Os possíveis motivos para tal serão discutidos mais adiante na seção de discussão desse trabalho (item 5).

4.5 Análise da reprodutibilidade do kit

O teste de reprodutibilidade do Imuno-Rápido HIV foi realizado conforme descrito no item 3.5. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 9 e uma foto dos testes pode ser observada na Figura 5.

Tabela 9 – Reprodutibilidade do kit em avaliação - Imuno-Rápido HIV

Amostra	Quimioluminescência	Lote 1	Lote 2	Lote 3
14	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
2	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
17	Reag.	Reag.	Reag.	Reag.
CQ1	Reag.	Fracamente Reag.	Fracamente Reag.	Fracamente Reag.
CQ2	Reag.	Fracamente Reag.	Fracamente Reag.	Fracamente Reag.
CQ3	Reag.	Fracamente Reag.	Fracamente Reag.	Fracamente Reag.
SF1	NR	NR	NR	NR
SF2	NR	NR	NR	NR
SF3	NR	NR	NR	NR

Nota: Amostras 2, 14 e 17 – Provenientes da soroteca do departamento de Pesquisa & Desenvolvimento da WAMA Diagnóstica.

Legenda: CQ – Amostras de soro provenientes da soroteca do departamento de Controle de Qualidade da WAMA Diagnóstica; SF – Amostras de soro fresco recém-colhidas; Reag. – Resultado reagente; NR – Resultado Não reagente.

Fonte: O autor (2019).

Figura 5 - Teste de reprodutibilidade dos 3 lotes do kit em avaliação produzidos

Legenda: A linha superior representa o lote 1, a linha do meio o lote 2 e a linha inferior o lote 3. À esquerda (A), amostras reagentes fortes, ao meio (B) amostras reagentes fracas e à direita (C), amostras Não reagentes.

Fonte: O autor (2019).

Frente aos resultados apresentados, pôde-se observar que o Imuno-Rápido HIV reproduziu em 100% das vezes os resultados da amostragem testada em análise inter-ensaio, ou seja, mesmo quando a testagem foi realizada sob diferentes condições (lotes, operadores e datas diferentes).

4.6 Teste de repetibilidade

O teste de repetibilidade do Imuno-Rápido HIV foi realizado conforme descrito no item 3.6. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 10 e uma foto dos testes pode ser observada na Figura 6.

Tabela 10 – Dados obtidos da análise de repetibilidade do kit em teste Imuno-Rápido HIV

Repetição	Amostra Fortemente Reagente	Amostra Fracamente Reagente	Amostra Não reagente
1	Reag.	Fracamente Reag.	NR
2	Reag.	Fracamente Reag.	NR
3	Reag.	Fracamente Reag.	NR
4	Reag.	Fracamente Reag.	NR
5	Reag.	Fracamente Reag.	NR
6	Reag.	Fracamente Reag.	NR
7	Reag.	Fracamente Reag.	NR
8	Reag.	Fracamente Reag.	NR
9	Reag.	Fracamente Reag.	NR
10	Reag.	Fracamente Reag.	NR

- Legenda: Reag. – Resultado reagente; NR – Resultado Não reagente.
- Fonte: O autor (2019).

Figura 6 – Teste de repetibilidade do Imuno-Rápido HIV

Reagente Forte

Reagente Fraca

Não reagente

Nota: A intensidade de cor da banda teste apresentou variação principalmente para amostra reagente fraca, porém o resultado qualitativo das amostras se manteve em 100% das vezes.

Legenda: Na caixa à esquerda, amostras fortemente reagentes. Na caixa ao centro, fracamente reagentes, e na caixa à direita, amostras não reagentes.

Fonte: O autor (2019).

Frente aos resultados apresentados, pôde-se observar que o Imuno-Rápido HIV repetiu em 100% os resultados da amostragem testada, em análise intra-ensaio, ou seja, quando a testagem foi realizada dentro da mesma bateria, sob mesmas condições (lotes, operadores e datas iguais).

4.7 Painel de soroconversão

Os testes com painel de soroconversão foram realizados de acordo com procedimento usual do kit, como descrito no item 3.8. Os resultados estão a seguir, na Tabela 11.

Tabela 11 – Resultados do *kit* Imuno-Rápido HIV frente a painel de soroconversão *HIV-1 Seroconversion Panel – Seracare*

Amostra	Dias após primeira sangria	Resultado
PRBP972-01	0	NR
PRBP972-02	3	NR
PRBP972-03	11	NR
PRBP972-04	14	NR
PRBP972-05	18	Fracamente Reag.
PRBP972-06	21	Reag.

- Legenda: Reag. – Resultado reagente; NR – Resultado Não reagente.
- Fonte: O autor (2019).

Foi possível observar a partir dos resultados acima que o kit é capaz de detectar os anticorpos nas últimas duas amostras do painel (05 e 06), ou seja, a partir de 18 dias da primeira sangria, ainda que com baixa intensidade, e reagente a partir de 21 dias.

4.8 Painel de referência internacional

Os testes foram realizados conforme descrito no item 3.9, de acordo com os procedimentos usuais. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 12. Uma foto dos testes pode ser observada na Figura 7.

Tabela 12 – Resultados do *kit* Imuno-Rápido HIV frente a painel de referência internacional da OMS - Código 02/120 NIBSC

Amostra	Tipo	Subtipo	Grupo	Resultado
1	HIV-1	A	M	Reagente
2	HIV-1	B	M	Reagente
3	HIV-1	C	M	Reagente
4	HIV-1	E	M	Reagente
5	HIV-1	-	O	Reagente
6	HIV-2	-	-	Reagente
7	Controle Negativo	-	-	NR

- Legenda: NR – Resultado Não reagente.
- Fonte: O autor (2019).

Figura 7 – Resultados dos testes com painel de referência internacional da OMS – Código 02/210 NIBSC

Fonte: O autor (2019).

Foi possível observar a partir dos resultados acima, que o *kit* é capaz de detectar todas as amostras do painel de referência internacional da OMS que possuem anticorpos anti-HIV, incluindo amostras reagentes para anticorpos anti-HIV-1 do grupo M (Subgrupos A, B, C e E) e grupo O. O *kit* também foi capaz de identificar corretamente a amostra reagente exclusivamente para anticorpos anti-HIV-2 e não reagiu com a amostra controle.

4.9 Estabilidade acelerada por estresse de temperatura

Os testes foram realizados conforme descrito no item 3.10, de acordo com os procedimentos usuais, e os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 13. Uma foto dos testes pode ser observada na Figura 8.

Tabela 13 – Desempenho do teste a 56°C - Teste de estabilidade acelerada

Amostra	Característica	Kit teste em temperatura ambiente	Kit teste após 1 dia a 56 °C	Kit teste após 2 dias a 56 °C	Kit teste após 3 dias a 56 °C
EST1-R	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente
EST2-RF	Fracamente	Fracamente	Fracamente	Fracamente	Fracamente
	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente	Reagente
EST3-NR	NR	NR	NR	NR	NR

Legenda: EST1-R – Amostra de soro utilizada para estudo de estabilidade, reagente para HIV; EST2-RF – Amostra de soro utilizada para estudo de estabilidade, fracamente reagente para HIV; EST3-NR – Amostra de soro utilizada para estudo de estabilidade, Não reagente para HIV; NR – Resultado Não reagente.

Fonte: O autor (2019).

Figura 8 – Teste de estabilidade acelerada do Imuno-Rápido HIV

Legenda: À esquerda (A), amostra Não reagente; ao centro (B), amostra reagente fraca; à direita (C), amostra fortemente reagente. Na linha superior, testes que ficaram armazenados em condições recomendadas de temperatura e umidade. Na linha inferior, testes que sofreram estresse de temperatura, ficando armazenados a 56°C por 3 dias.

Fonte: O autor (2019).

Os resultados nos permitem concluir que o produto suportou o estresse de aumento de temperatura, mantendo 100% dos resultados esperados corretamente, o que sugere validade de prateleira deste de, no mínimo, 18 meses.

4.10 Estabilidade do produto em tempo real

Os testes foram realizados de acordo com a descrição no item 3.10. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 14 e uma foto dos testes pode ser observada na Figura 9.

Tabela 14 – Resultados do teste de estabilidade em tempo real – Temperatura ambiente

Cronologia	Amostra EST1-R	Amostra EST2-RF	Amostra EST3-NR
maio 2017	Reagente	Fracamente Reagente	Não reagente
ago. 2017	Reagente	Fracamente Reagente	Não reagente
nov. 2017	Reagente	Fracamente Reagente	Não reagente
fev. 2018	Reagente	Fracamente Reagente	Não reagente
maio 2018	Reagente	Fracamente Reagente	Não reagente
ago. 2018	Reagente	Fracamente Reagente	Não reagente
nov. 2018	Reagente	Fracamente Reagente	Não reagente

Legenda: EST1-R – Amostra de soro utilizada para estudo de estabilidade, reagente para HIV; EST2-RF – Amostra de soro utilizada para estudo de estabilidade, fracamente reagente para HIV; EST3-NR – Amostra de soro utilizada para estudo de estabilidade, Não reagente para HIV.

Fonte: O autor (2019).

Figura 9 – Teste de estabilidade em tempo real do Imuno-Rápido HIV

Maio de 2017

Novembro de 2018

A

B

C

Legenda: À esquerda (A), amostra reagente forte; ao centro (B), amostra reagente fraca; à direita (C), amostra Não reagente. Na parte superior, testes em maio de 2017 (data de fabricação). Na parte inferior, último teste realizado, em novembro de 2018 (data de validade).

Fonte: O autor (2019).

Os resultados acima nos permitem observar que após dezoito meses da data de fabricação o produto manteve seu desempenho, identificando corretamente as amostras em 100% das vezes.

Sendo assim, foi determinada a validade do produto em condições reais, que corresponde à validade inicial esperada de 1 ano e 6 meses.

4.11 Validação Externa

Os testes de HIV “ALERTA” foram submetidos a validação externa de acordo com a descrição no item 3.11. O parecer obtido indicou que a documentação e a rotulagem estavam satisfatórias, ou seja, de acordo com a legislação vigente.

Em relação à performance diagnóstica do kit, o mesmo apresentou 100% de sensibilidade clínica e 100% de especificidade clínica quando testado com 899 amostras de soro, plasma e sangue total humanos, além de painéis nacionais e internacionais que foram utilizados.

Os resultados detalhados podem ser observados no relatório disponibilizado no Anexo C.

5 DISCUSSÃO

Nesse trabalho foi apresentado o processo de validação de um kit imunocromatográfico rápido para detecção de anticorpos anti-HIV, o Imuno-Rápido HIV/HIV Alerta, da empresa Wama Diagnóstica. Comparamos os resultados obtidos com esse produto aos de um kit comercial concorrente de mesma metodologia, chamado nesse trabalho de *Kit Comercial A*, com o qual testamos tanto amostras de soro como de sangue total, bem como com a técnica de quimioluminescência, tomada como padrão para amostras de soro (kit Murex HIV para equipamento LIAISON XL, Diasorin).

Os testes realizados revelaram que a sensibilidade clínica do Imuno-Rápido HIV foi de 100,00% e a especificidade clínica foi de 99,77%. A análise realizada com o kit *Comercial A* demonstrou sensibilidade e especificidade clínicas de 100,00%, quando os resultados para amostras de soro foram comparados com os obtidos pela quimioluminescência.

Ao comparar os resultados obtidos para ambos os kits, podemos observar que os testes imunocromatográficos apresentaram sensibilidades comparáveis à técnica de quimioluminescência. Todavia, o produto da Wama Diagnóstica avaliado apresentou especificidade inferior à técnica padrão. Por características da técnica de imunocromatografia, e baseando-se nos fluxogramas determinados para diagnóstico do HIV, nos quais se considera o teste rápido como um teste de triagem, espera-se que essa metodologia seja extremamente sensível, por vezes às custas de uma menor especificidade (BRASIL, 2018).

O Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV do Ministério da Saúde determina que o teste rápido deve apresentar pelo menos 99,5% de sensibilidade e 99,0% de especificidade clínicas. Os padrões esperados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fiocruz (INCQS) determinam 100% de sensibilidade clínica e pelo menos 99,5% de especificidade clínica. Sendo a metodologia imunocromatográfica um teste de triagem, os resultados positivos devem ser obrigatoriamente confirmados por uma segunda metodologia para o diagnóstico, aumentando a segurança nos possíveis casos de falso-positivo. Por outro lado, a sensibilidade deve ser muito alta pois resultados negativos não são obrigatoriamente confirmados na rotina, sendo assim, casos de falso-negativos poderiam ocorrer e levar a graves desdobramentos ao paciente e à saúde pública (BRASIL, 2018). Além disso, pelo fato dos testes rápidos avaliados nesse estudo utilizarem antígenos recombinantes, existe a possibilidade de que anticorpos presentes no soro do paciente apresentem reação cruzada para regiões dos antígenos utilizados na banda teste (NG, 1991).

Uma análise comparativa dos dados estatísticos clínicos obtidos com o Kit *Comercial A* e o Imuno-Rápido HIV revela que o kit de marca concorrente teve desempenho superior no que diz respeito à especificidade, porém, deve-se considerar que os kits testados muito provavelmente utilizam antígenos recombinantes diferentes em composição e procedência, apresentando epítomos diversos e, portanto, o paciente cuja amostra que apresentou falso-positivo para o produto a ser validado nesse estudo pode ter algum anticorpo circulante que reconhece de forma cruzada alguma região do antígeno utilizado pela Wama. Contudo, os resultados apresentados pelo Imuno-Rápido HIV estão ainda acima do esperado para registro e utilização do produto, segundo critérios do Ministério da Saúde e INCQS já apresentados. Ainda, um estudo demonstrou que esses dados tendem a flutuar dependendo criticamente da amostragem, sendo que o principal concorrente imunocromatográfico rápido do mercado, advindo de empresa multinacional, apresentou desempenho discretamente diminuído quando testado frente a uma grande amostragem (1160 amostras), com 99,4% de sensibilidade e 99,6% de especificidade clínicas (VAN DEN BERK et al., 2003). Outro estudo semelhante, realizado com 1216 pacientes, demonstrou que a especificidade clínica de várias marcas de teste rápido para detecção de anticorpos anti-HIV estava em torno de 99,4 a 99,8% (KOBLOVI-DÈME et al., 2001), o que evidencia o desempenho do kit testado como compatível frente ao mercado diagnóstico atual.

O teste também foi avaliado frente a amostras que possuíam conhecidos interferentes para metodologias analíticas como a imunocromatografia. Pôde-se observar que o resultado do teste não foi alterado quando foram utilizadas amostras congeladas e descongeladas várias vezes, lipêmicas, ictéricas ou hemolisadas. Esses interferentes são amplamente conhecidos na literatura por serem responsáveis por causar resultados falsos, podendo levar à necessidade de testes adicionais, diagnósticos incorretos e até tratamentos desnecessários ou prejudiciais ao paciente (DIMESKI, 2008). Nesse estudo foram testadas amostras com os diferentes interferentes citados, reagentes e não reagentes para anticorpos anti-HIV.

A especificidade analítica foi testada com amostras que apresentavam positividade para alguns analitos também já conhecidos no que se refere à interferência nos testes, como reatividade cruzada, por exemplo. Foram testadas amostras de gestantes (hCG positivas), e amostras positivas para Fator Reumatoide (FR), Hepatites C (Anti-HCV) e B (HBsAg). A reatividade cruzada desse tipo de amostra em testes diagnósticos para detecção do HIV é amplamente discutida na literatura, sendo que resultados falso-positivos têm sido descritos, existindo muitas vezes controvérsia acerca do assunto (KLARKOWSKI et al., 2014; CHAO et

al., 2012). Os resultados foram satisfatórios frente a amostras FR, HCV e HBsAg positivas, porém, quando testado com amostras positivas para hCG, o kit apresentou tendência a uma diminuição da especificidade, com aparecimento de aproximadamente 2% de falsos positivos em estudo de aumento de amostragem realizado exclusivamente com essa população.

O efeito da gestação na especificidade analítica de imunoenaios que detectam anticorpos já vem sendo estudado há algum tempo na literatura, e sabe-se que pacientes gestantes apresentam um enorme repertório de anticorpos circulantes que podem reagir de forma cruzada com os antígenos utilizados nesse tipo de teste, especialmente quando se trata de metodologia de terceira geração, na qual se identifica somente os anticorpos contra o vírus e não os antígenos do mesmo (p24, por exemplo). Recentes estudos têm repetidamente demonstrado esse fenômeno, reportando especificidades entre 82,5 e 94,5% nessa população (DOWNIE et al., 2015; TETTEH; AGYARKO, 2017). Sendo assim, a especificidade analítica encontrada para gestantes encontra-se dentro do esperado. Justamente pelo conhecimento desse fato, a *World Health Organization* (WHO, em português Organização Mundial da Saúde) recomenda que a testagem para HIV em pacientes gestantes e parturientes seja realizada com a utilização de fluxogramas que demandam retestagem com uma segunda metodologia nos casos positivos em teste rápido, como medida de segurança confirmatória (WHO, 2004).

No que diz respeito ao controle de qualidade do produto, o mesmo apresentou boa reprodutibilidade e repetibilidade, exibindo 100% de concordância de resultados quando testado com mesmas amostras em várias replicatas, sob mesmas condições analíticas (intra-ensaio) e sob condições diferentes (inter-ensaio). A garantia de sucesso nesse ensaio é de extrema importância pois demonstra que o processo produtivo está sendo realizado de forma a conferir boa homogeneidade aos lotes. Com isso, os testes fornecidos pela empresa poderão manter a mesma performance se executados de maneira correta. Adicionalmente, a reprodutibilidade de resultados demonstra que as matérias primas obtidas pela empresa fabricante apresentam boa homogeneidade entre lotes, e que a formulação do produto é robusta quando diferentes fabricações são testadas frente às mesmas amostras. Essa homogeneidade é crucial e esperada pelos laboratórios de análises clínicas que utilizam os kits, pois uma variação entre lotes pode levar a resultados duvidosos ou incorretos, levando a grandes prejuízos à saúde dos pacientes e à credibilidade das instituições que realizam os exames (ALGECIRAS-SCHIMNICH et al., 2013).

Ainda, o produto foi testado com painel de soroconversão que continha amostras de sangrias seriadas realizadas periodicamente em paciente recentemente infectado com o HIV.

Uma vez que o organismo humano leva alguns dias para desenvolver anticorpos em títulos detectáveis pelos imunoensaios, esperava-se que, como o Imuno-Rápido HIV é comparável a um teste para HIV de 3ª geração, o kit fosse capaz de apresentar resultados reagentes por volta de 22 a 25 dias (BRASIL, 2018). O resultado encontrado confirmou essa hipótese, pois o teste foi capaz de detectar as últimas duas amostras do painel, que representam os dias 18 e 21 a partir da primeira sangria. Esse dado é muito importante pois deixa claro qual a janela imunológica que o paciente deve respeitar ao realizar o exame com o Imuno-Rápido HIV, sendo que qualquer teste realizado dentro de um período de menos de aproximadamente 20 dias após a última exposição pode trazer um resultado não reagente, mesmo com o indivíduo já infectado e contaminante, devido aos títulos não detectáveis dos anticorpos. Esse período é crítico para conscientização dos pacientes e controle do contágio na população em geral (BELASIO et al., 2010).

Para adicional validação frente a amostras internacionalmente padronizadas e para garantir o funcionamento do produto com tipos diversos do vírus (e seus anticorpos), testamos o kit com painel de referência internacional adotado pela OMS como padrão para anticorpos anti-HIV. Esse painel continha diversas amostras com subgrupos do grupo M do HIV-1, uma amostra reagente para o grupo O e uma amostra reagente exclusivamente para anticorpos anti-HIV-2. A garantia que o produto funcione corretamente quando testado com essas amostras é de vital importância para detecção bem sucedida de tipos menos prevalentes do vírus que podem estar em circulação, mesmo que o HIV-2 e o grupo O do HIV-1 sejam raros no Brasil, sendo mais comuns em algumas regiões do continente africano, especialmente (BRASIL, 2018; UNAIDS, 2019). Como o produto aplica a glicoproteína gp36 (além da gp41) como parte de suas moléculas de captura imobilizadas na nitrocelulose, a detecção do HIV-2 é possibilitada por ligação com o anticorpo específico para esse tipo do vírus, de forma que a reação é mais potente do que se fosse somente uma reação cruzada com a gp41 por homologia de epítomos, o que aumenta o poder de detecção do teste ao HIV-2. O HIV-1 do grupo O tem sido descrito na literatura como um tipo especial de infecção que tem sua detecção dificultada pelos testes diagnósticos convencionais, pois o vírus possui algumas alterações específicas em seus epítomos que diminuem a eficácia dos imunoensaios, além de dificultar também o tratamento (BUSH; TEBIT, 2015; DE OLIVEIRA, 2018). Contudo, o Imuno-Rápido HIV foi capaz de detectar com sucesso a amostra reagente para anticorpos anti-HIV-1 do grupo O, sendo portanto viável para triagem desses casos. É importante ressaltar que a confirmação do resultado deve ser realizada por testes mais complexos e específicos em qualquer caso de HIV, mas

especialmente nesses (HEYNDRICKX, 1998), pois o produto não possui antígenos específicos para a captura desse grupo (gp41 do grupo O), como é o caso de alguns outros testes do mercado.

Os estudos de estabilidade também resultaram em conclusões positivas acerca da validade do produto. Na análise de estabilidade acelerada, observamos que o kit continua apresentando bom desempenho após estresse de temperatura padronizado. Esse resultado sugere que o produto terá validade de prateleira por pelo menos 18 meses, se armazenado nas condições recomendadas, o que viabiliza sua comercialização.

Em relação à estabilidade em tempo real, esse estudo foi realizado com testagem trimestral. Verificamos que até 18 meses a partir da data de fabricação, o kit continua identificando corretamente todas as amostras testadas, sejam elas reagentes, reagente fracas ou não reagentes. Sendo assim, o produto pode ser comercializado com validade de 1 ano e 6 meses.

Por fim, o produto foi enviado ao INCQS sob nome de HIV ALERTA, sendo aprovado em todos os quesitos avaliados pelo órgão, com altíssima sensibilidade e especificidade (ambas 100%), facilidade de uso (o que possibilita a utilização pela população leiga) e fácil acesso, visto que, atualmente, é vendido livremente em farmácias de todo o país, podendo inclusive ser encontrado em sites de drogarias online. Uma rápida pesquisa nesses sites nos traz a observação da facilidade de acesso ao cliente final, com lojas online vendendo o kit por valores que vão de R\$18,00 (Ultra Farma) a R\$40,00 (Drogaria Minas Brasil). O controle de custos rígido somado à grande verticalização de processos praticada na Wama Diagnóstica possibilita que a fabricação do kit seja mais barata, levando a uma contenção do custo final para o cliente e democratizando o acesso à informação sobre a infecção pelo HIV, que é de suma importância para controle do contágio, como já comentado neste trabalho.

Dessa forma, a validação do presente teste possibilita maior viabilização sobre a informação de soropositividade ou soronegatividade para a população que mais necessita, seja por meio de laboratórios especializados (Imuno-Rápido HIV) ou autoteste (HIV Alerta).

6 CONCLUSÕES

O Imuno-Rápido HIV é capaz de detectar anticorpos anti-HIV e apresenta sensibilidade e especificidade clínicas adequadas. O desempenho do produto é comparável ao de outros kits imunocromatográficos do mercado, e dessa forma, pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico da infecção pelo HIV. O produto pode detectar anticorpos anti-HIV a partir de aproximadamente 20 dias após a infecção pelo vírus, ainda foi capaz de detectar amostras reagentes para diferentes subtipos do HIV-1 grupo M e grupo O, além de amostras reagentes para HIV-2, em teste com painel tomado como referência internacional pela OMS.

O Imuno-Rápido HIV não tem seu desempenho afetado quando testado com amostras contendo interferentes pré-analíticos e não apresenta reação cruzada quando testado com amostras positivas para HBsAg, anti-HCV e Fator Reumatoide, conhecidos por afetar a performance de imunoensaios. Quando testado com população exclusivamente hCG positiva, apresenta ligeira redução na especificidade analítica, apresentando 2% de falsos positivos unicamente nesses pacientes.

O Imuno-Rápido HIV apresenta boa reprodutibilidade e repetibilidade de resultados, indicando boa homogeneidade de produção e, conseqüentemente, dos diferentes lotes fabricados.

Quando submetido a estresse de temperatura, o produto mantém sua performance (teste de estabilidade acelerada), sugerindo que o prazo de validade do mesmo seja de 18 meses ou superior. Testes de estabilidade em tempo real demonstram que o kit mantém as mesmas características e desempenho após 18 meses da fabricação, confirmando a validade esperada.

Uma das apresentações do produto obteve chancela de órgãos regulatórios nacionais ao ser aprovado em validação externa e registro deferido em publicações oficiais. Dessa forma, o processo de validação objetivo da presente dissertação logrou êxito.

REFERÊNCIAS

- ALERTA. Website do Teste Alerta Autoteste para HIV. Disponível em <<http://www.testealerta.com.br>>. Acesso em: 13 Ago. 2019.
- ALGECIRAS-SCHMNICH, A. et al. Failure of current laboratory protocols to detect lot-to-lot reagent differences: findings and possible solutions. **Clinical Chemistry**, v. 59 n. 8, p. 1187-1194, 2013.
- BELASIO, E. F. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 46, n. 1, p. 5-13, 2010.
- BRANSON, B. M. Point-of-care Rapid Tests for HIV Antibodies. **Journal of Laboratory Medicine**, v. 27, p. 288-295. 2003.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 206, de 17 de novembro de 2006. Estabelece regulamento técnico de produtos para diagnóstico de uso in vitro e seu registro, cadastramento, e suas alterações, revalidações e cancelamento. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 221, p. 36-38, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico HIV-AIDS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Teste Rápido - porque não? Estudos que contribuíram para a política de ampliação da testagem para o HIV no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
- BUJANG, A. M.; ADNAN, T. H. Requirements for Minimum Sample Size for Sensitivity and Specificity Analysis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 10, p. 1-6, 2016.
- BUSH, S.; TEBIT, D. M. HIV-1 Group O Origin, Evolution, Pathogenesis, and Treatment: Unraveling the Complexity of an Outlier 25 Years Later. **AIDS Reviews**, v. 17, p. 147-158, 2015.
- CHAO, T. T. et al. Risk factors associated with false positive HIV test results in a low-risk urban obstetric population. **Journal of Pregnancy**, v. 2012, p. 1-4, 2012.
- CHEN, A.; YANG, S. Replacing antibodies with aptamers in lateral flow immunoassay. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 71, p. 230-242, 2015.
- CHUN, T. W. et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. **Nature**, v. 387, p. 183-188, 1997.

CORNETT, J. K.; KIRN, T. J. Laboratory diagnosis of HIV in adults: A review of current methods. **Medical microbiology**, v. 57, p. 712-718, 2013.

DASKALAKIS, D. C. Diagnostic testing: evolving technology and testing strategies. **Topics in Antiviral Medicine**, v. 19, p. 18-22, 2011.

DE OLIVEIRA, F. et al. Detection of numerous HIV-1/MO recombinants in France. **AIDS**, v. 32, n. 10, p. 1289-1299, 2018.

DROGARIA MINAS BRASIL. **Alerta autoteste HIV**, 2018. Disponível em: <<https://www.drogariaminasbrasil.com.br/medicamentos/aparelhos/alerta-autoteste-hiv.html>>. Acesso em: 26 nov. 2018.

DIMESKI, G. Interference testing. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 29, p. S43-S48, 2008.

DOWNIE, J.; MACTIER, H.; BLAND, R. M. Should pregnant women with unknown HIV status be offered rapid HIV testing in labour? **Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition**, v. 101, p. 79-84, 2015.

DRAIN, P. K. et al. Evaluating diagnostic point-of-care tests in resource-limited settings. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. 239-249, 2014.

FENTON, E. M. et al. Multiplex lateral-flow test strips fabricated by two-dimensional shaping. **Applied Materials and Interfaces**, v. 1, n. 1, p. 124-129, 2009.

FLEISS, J. L.; LEVIN, B.; PAIK, M. C. **Statistical Methods for Rates and Proportions**. 3rd ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2003.

FU, E. et al. Perspectives on diagnostics for global health. **IEEE Pulse**, v. 2, n. 6, p. 40-50, 2011.

HEYNDRICKX, L. et al. Differential diagnosis of HIV type 1 group O and M infection by polymerase chain reaction and PstI restriction analysis of the pol gene fragment. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 14, n. 11, p. 973-977, 1998.

IMUNO-RÁPIDO HIV: Kit para determinação qualitativa de anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2 por método imunocromatográfico, Responsável técnico Diego R. P. Nicollete. São Carlos: Wama Diagnóstica, 2017. Bula de kit diagnóstico.

JACOBSON, R. H. Validation of serological assays for diagnosis of infectious diseases. **Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties**, v. 17, n. 2, p. 469-486, 1998.

JUNG, W. et al. Point-of-care testing (POCT) diagnostic systems using microfluidic lab-on-a-chip technologies. **Microelectronic Engineering**, v. 132, p. 46-57, 2015.

KLARKOWSKI, D. et al. Causes of false-positive HIV rapid diagnostic test results. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 12, p. 49-62, 2014.

KOBLAVI-DÈME, S. et al. Sensitivity and specificity of human immunodeficiency virus rapid serological assays and testing algorithms in an antenatal clinic in Abidjan, Ivory Coast. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 5, p. 1808-1812, 2001.

LEVY, J. A. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **Microbiological reviews**, v. 57, n. 1, p. 183-289, 1993.

LINNET, K. et al. Quantifying the accuracy of a diagnostic test or marker. **Clinical Chemistry**, v. 58, p. 1292-1301, 2012.

MAGARI, R. T.; MURPHY, K. P.; FERNANDEZ, T. Accelerated stability model for predicting shelf-life. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 16, p. 221-226, 2002.

MATEMO, D. et al. Indeterminate rapid HIV-1 test results among antenatal and postnatal mothers. **International Journal of STD & AIDS**, v. 20, n. 11, p. 790-792, 2009.

MAY, K. Home tests to monitor fertility. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 165, p. 2000-2002, 1991.

MURPHY, G.; AITKEN, C. HIV testing—the perspective from across the pond. **Journal of Clinical Virology**, v. 52, s. 1, p. S71-6, 2011.

NG, V. L. Serological Diagnosis with Recombinant Peptides/Proteins. **Clinical Chemistry**, v. 37, n. 10, p. 1667-1668, 1991.

NGOM, B.; YANCHENG, G.; WANG, X. Development and application of lateral flow test strip technology for detection of infectious agents and chemical contaminants: a review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 397, p. 1113-1135, 2010.

O'FARRELL, B. Evolution in Lateral Flow-Based Immunoassay Systems. In: WONG, R.C. and TSE, H.Y (eds.). **Lateral Flow Immunoassay**. New York: Humana Press, p. 1-2, 2009.

O'FARRELL, B. Lateral flow immunoassay systems: Evolution from the current state of the art to the next generation of highly sensitive, quantitative rapid assays. In: WILD, D. G. (ed.). **The Immunoassay Handbook**. 4. ed. New York: Elsevier, 2013. cap. 2,4, p. 89-107.

OWEN, S. M. Testing for acute HIV infection: implication for treatment as prevention. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 7, n. 2, p. 125-30, 2012.

PAEK, S. H. et al. Development of rapid one-step immunochromatographic assay. **Methods**, v. 22, p. 53-60, 2000.

POTTIE, K. et al. Effect of rapid HIV testing on HIV incidence and services in populations at high risk for HIV exposure: an equity-focused systematic review. **BMJ Open**, v. 4, p. 1-13, 2014.

QIAN, S.; BAU, H. H. Analysis of lateral flow biodetectors: competitive format. **Analytical Biochemistry**, v. 326, p. 211-224, 2004.

QUESADA-GONZÁLEZ, D.; MERKOÇI, A. Nanoparticle-based lateral flow biosensors. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 73, p. 47-63, 2015.

SAAH, A. J.; HOOVER, D. R. “Sensitivity” and “Specificity” reconsidered: the meaning of these terms in analytical diagnostic settings. **Annals of internal medicine**, v. 126, n. 1, p. 91-94, 1997.

SAJID, M.; KAWDE, A.; DAUD, M. Designs, formats and applications of lateral flow assay: A literature review. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 19, n. 6, p. 689-705, 2015.

SHARMA, S. et al. Point-of-Care Diagnostics in Low Resource Settings: Present Status and Future Role of Microfluidics. **Biosensors**, v. 5, p. 577-601, 2015.

STEFANI, M. et al. Entendendo como o HIV infecta células humanas: quimiocinas e seus receptores. **Revista de patologia tropical**, v. 27, p. 1-10, 1998.

SU, W. et al. Microfluidic platform towards point-of-care diagnostics in infectious diseases. **Journal of Chromatography A**, v. 1377, p. 13-26, 2015.

TETTEH, A. K.; AGYARKO, E. Discordant HIV Test Results: Implications on Perinatal and Haemotransfusion Screening for HIV Infection, Cape Coast, Ghana. **Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 2017, p. 1-6, 2017.

THE CENTRE FOR PATHOLOGY DIAGNOSTICS & RESEARCH LABORATORIES.

Customer Education Series : Sample Rejection in Chemical Pathology. [S.l.]: CPDRL, 2015. Disponível em:

<http://cpdrl.weebly.com/uploads/1/0/3/5/10353161/chemical_pathology_customer_education_series.pdf>. Acesso em: 13 Ago. 2019.

ULTRAFARMA. **Teste para detecção do vírus HIV Alerta**, 2018. Disponível em: <<https://www.ultrafarma.com.br/produto/detalhes-29449/Teste-Para-Detec%C3%A7%C3%A3o-Do-V%C3%ADrus-Hiv-Alerta.html>>. Acesso em: 26 nov. 2018.

UNAIDS. **UNAIDS Data 2019**. Geneva: [s.n.], 2019. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>>. Acesso em: 14 ago. 2019.

VAN DEN BERK, G. E. L. et al. Evaluation of the Rapid Immunoassay Determine HIV 1/2 for Detection of Antibodies to Human Immunodeficiency Virus Types 1 and 2. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 8, p. 3868-3869, 2003.

VASHIST, S. K. et al. Emerging technologies for next-generation point-of-care testing. **Trends in Biotechnology**, v. 33, n. 11, p. 692-705, 2015.

WEISS, R. A. HIV receptors and the pathogenesis of AIDS. **Science**, v. 272 p. 1885-1886, 1996.

WEISS, R. A. Getting to know HIV. **Tropical medicine and international health**, v. 5, n. 7, p. A10-A15, 2000.

WIGGLESWORTH, E; HEATH, A.; HOLMES, H. Development of a World Health Organisation International Reference Panel for Anti-HIV. **Journal of Virological Methods**, v. 163, n. 1, p. 101-108, 2010.

WHALEY, K. J.; MAYER, K. H. Strategies for preventing mucosal cell-associated HIV transmission. **Journal of Infectious Diseases**, v. 210, ed. 3, p. s674-s680, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rapid HIV tests : guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings. **World Health Organization**, v. 1, 2004.

YAGER, P. et al. Microfluidic technologies for global public health. **Nature**, v. 442, n. 7101, p. 412-418, 2006.

APÊNDICE A – LISTA DE AMOSTRAS UTILIZADAS

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continua)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
1	270117-28501	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
2	080317-SF24	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
3	LABLCI	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
4	197283/2	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
5	145469/3	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
6	131648/4	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
7	PLATO9	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
8	81045/10	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
9	81043/11	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
10	356/12	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
11	1608/13	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
12	80009/14	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
13	20/15	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
14	22227/17	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
15	907630353704/18	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
16	22266/19	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
17	SF31/20	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
18	23/22	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
19	106/23	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
20	104/26	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
21	SF04/27	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
22	20091301/29	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
23	24043/30	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
24	2229/31	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
25	29/33	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
26	22238/34	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
27	22252/36	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
28	22253/37	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
29	30038/38	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
30	22311/39	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
31	22237/40	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
32	22275/41	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
33	22210/43	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
34	22290/44	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
35	22507/45	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
36	22276/46	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
37	80179/60	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
38	181985/1	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
39	1454693/5	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
40	1606/06	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
41	81052/7	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
42	11/8	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
43	22215/47	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
44	22315/48	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
45	22236/50	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
46	20072/51	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
47	80196/61	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
48	SF30/67	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
49	133722/68	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
50	80198/72	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
51	80018/74	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
52	8/75	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
53	22/52	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
54	22263/79	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
55	80251/80	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
56	666/81	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
57	1311/82	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
58	516/83	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
59	1584/85	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
60	247/86	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
61	20005/88	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
62	20017/90	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
63	62329034933/95	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
64	715/96	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
65	357/97	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
66	232/98	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
67	1512/101	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
68	22252/102	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
69	25509/104	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
70	234/105	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
71	24124/106	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
72	439/107	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
73	25025/108	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
74	24129/109	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
75	2008/58	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
76	790/111	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
77	81025/112	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
78	232/113	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
79	25027/114	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
80	908770300- 24/115	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
81	90808021504/116	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
82	1054/55	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
83	24185/118	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
84	475/119	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
85	20082/59	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
86	22393/122	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
87	27046/125	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
88	24182/126	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
89	257/127	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
90	80251/128	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
91	90728045/129	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
92	24043/130	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
93	24117/131	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
94	22272/132	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
95	1041/133	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
96	24113/134	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
97	1R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
98	2R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
99	3R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
100	4R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
101	5R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
102	6R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
103	7R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
104	8R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
105	9R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
106	10R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
107	11R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
108	12R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
109	181985/1	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
110	1025/135	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
111	1095/136	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
112	27001/137	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
113	30077/138	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
114	182004/139	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
115	23/142	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
116	22274/196	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
117	9/143	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
118	1417/144	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
119	863/140	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
120	31043/141	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
121	22220/148	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
122	456104/145	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
123	22315/150	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
124	22265/154	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
125	81027/168	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
126	22227/171	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
127	22300/175	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
128	22254/181	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
129	22268/188	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
130	22253/194	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
131	22262/197	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
132	9/146	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
133	80022/147	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
134	20200/149	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
135	23/151	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
136	21501/156	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
137	49/156	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
138	111/158	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
139	6/159	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
140	23017/160	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
141	447/161	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
142	952/162	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
143	1188/164	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
144	902/165	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
145	31/217	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
146	22237/210	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
147	25041/167	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
148	1493/169	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
149	442/170	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
150	883/172	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
151	08/173	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
152	18/176	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
153	15/177	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
154	20006/178	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
155	22274/182	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
156	22191/183	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
157	22260/185	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
158	SF20/186	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
159	24/187	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
160	22209/190	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
161	22268/191	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
162	22300/192	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
163	22275/193	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
164	22262/211	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
165	32/218	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
166	17/199	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
167	2000/200	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
168	22261/201	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
169	26/222	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
170	37/223	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
171	25/213	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
172	36/221	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
173	35/220	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
174	33/219	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
175	903/53	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
176	28/214	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
177	29/215	Soro	Reagente	Reagente	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
178	30/216	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
179	FLALEAUS	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
180	13R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
181	14R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
182	15R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
183	16R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
184	17R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
185	18R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
186	19R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
187	20R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
188	21R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
189	22R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
190	23R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
191	24R	Soro	Reagente	Reagente	Reagente
192	1N	Soro	NR	NR	NR
193	2N	Soro	NR	NR	NR
194	3N	Soro	NR	NR	NR
195	4N	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
196	5N	Soro	NR	NR	NR
197	6N	Soro	NR	NR	NR
198	7N	Soro	NR	NR	NR
199	8N	Soro	NR	NR	NR
200	9N	Soro	NR	NR	NR
201	10N	Soro	NR	NR	NR
202	11N	Soro	NR	NR	NR
203	12N	Soro	NR	NR	NR
204	13N	Soro	NR	NR	NR
205	14N	Soro	NR	NR	NR
206	15N	Soro	NR	NR	NR
207	16N	Soro	NR	NR	NR
208	17N	Soro	NR	NR	NR
209	18N	Soro	NR	NR	NR
210	19N	Soro	NR	NR	NR
211	20N	Soro	NR	NR	NR
212	21N	Soro	NR	NR	NR
213	22N	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
214	23N	Soro	NR	NR	NR
215	24N	Soro	NR	NR	NR
216	25N	Soro	NR	NR	NR
217	26N	Soro	NR	NR	NR
218	27N	Soro	NR	NR	NR
219	28N	Soro	NR	NR	NR
220	29N	Soro	NR	NR	NR
221	30N	Soro	NR	NR	NR
222	31N	Soro	NR	NR	NR
223	32N	Soro	NR	NR	NR
224	33N	Soro	NR	NR	NR
225	34N	Soro	NR	NR	NR
226	35N	Soro	NR	NR	NR
227	36N	Soro	NR	NR	NR
228	37N	Soro	NR	NR	NR
229	38N	Soro	NR	NR	NR
230	39N	Soro	NR	NR	NR
231	40N	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
232	41N	Soro	NR	NR	NR
233	42N	Soro	NR	NR	NR
234	43N	Soro	NR	NR	NR
235	44N	Soro	NR	NR	NR
236	45N	Soro	NR	NR	NR
237	46N	Soro	NR	NR	NR
238	47N	Soro	NR	NR	NR
239	48N	Soro	NR	NR	NR
240	49N	Soro	NR	NR	NR
241	50N	Soro	NR	NR	NR
242	749/106	Soro	NR	NR	NR
243	8103/105	Soro	NR	NR	NR
244	8022/104	Soro	NR	NR	NR
245	80122/103	Soro	NR	NR	NR
246	SF12/102	Soro	NR	NR	NR
247	SF11/101	Soro	NR	NR	NR
248	SF10/100	Soro	NR	NR	NR
249	93055/97	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
250	SF8/87	Soro	NR	NR	NR
251	SF7/85	Soro	NR	NR	NR
252	SF6/83	Soro	NR	NR	NR
253	90050/99	Soro	NR	NR	NR
254	900916/94	Soro	NR	NR	NR
255	27008/90	Soro	Reagente	NR	NR
256	20154/89	Soro	NR	NR	NR
257	22460/88	Soro	NR	NR	NR
258	22165/86	Soro	NR	NR	NR
259	90015/84	Soro	NR	NR	NR
260	49/81	Soro	NR	NR	NR
261	34/79	Soro	NR	NR	NR
262	650/78	Soro	NR	NR	NR
263	80082/77	Soro	NR	NR	NR
264	03/76	Soro	NR	NR	NR
265	22104/74	Soro	NR	NR	NR
266	22079/73	Soro	NR	NR	NR
267	20076/71	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
268	20054/70	Soro	NR	NR	NR
269	82005/67	Soro	NR	NR	NR
270	SF09/63	Soro	NR	NR	NR
271	00868/62	Soro	NR	NR	NR
272	SF12/60	Soro	NR	NR	NR
273	060912/59	Soro	NR	NR	NR
274	21501/58	Soro	NR	NR	NR
275	22013/57	Soro	NR	NR	NR
276	0129141017005	Soro	NR	NR	NR
277	911221/2	Soro	NR	NR	NR
278	91019/54	Soro	NR	NR	NR
279	80036/25	Soro	NR	NR	NR
280	22104/23	Soro	NR	NR	NR
281	82127/15	Soro	NR	NR	NR
282	80102/12	Soro	NR	NR	NR
283	80237/11	Soro	NR	NR	NR
284	27054/10	Soro	NR	NR	NR
285	22083/9	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
286	82011/8	Soro	NR	NR	NR
287	82014/7	Soro	NR	NR	NR
288	22099/5	Soro	NR	NR	NR
289	81039/4	Soro	NR	NR	NR
290	80240/3	Soro	NR	NR	NR
291	00872/55	Soro	NR	NR	NR
292	1NN	Soro	NR	NR	NR
293	2NN	Soro	NR	NR	NR
294	3NN	Soro	NR	NR	NR
295	4NN	Soro	NR	NR	NR
296	5NN	Soro	NR	NR	NR
297	6NN	Soro	NR	NR	NR
298	7NN	Soro	NR	NR	NR
299	8NN	Soro	NR	NR	NR
300	9NN	Soro	NR	NR	NR
301	10NN	Soro	NR	NR	NR
302	11NN	Soro	NR	NR	NR
303	12NN	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
304	13NN	Soro	NR	NR	NR
305	14NN	Soro	NR	NR	NR
306	15NN	Soro	NR	NR	NR
307	16NN	Soro	NR	NR	NR
308	17NN	Soro	NR	NR	NR
309	18NN	Soro	NR	NR	NR
310	19NN	Soro	NR	NR	NR
311	20NN	Soro	NR	NR	NR
312	21NN	Soro	NR	NR	NR
313	22NN	Soro	NR	NR	NR
314	23NN	Soro	NR	NR	NR
315	24NN	Soro	NR	NR	NR
316	25NN	Soro	NR	NR	NR
317	26NN	Soro	NR	NR	NR
318	27NN	Soro	NR	NR	NR
319	28NN	Soro	NR	NR	NR
320	29NN	Soro	NR	NR	NR
321	30NN	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
322	31NN	Soro	NR	NR	NR
323	32NN	Soro	NR	NR	NR
324	33NN	Soro	NR	NR	NR
325	34NN	Soro	NR	NR	NR
326	35NN	Soro	NR	NR	NR
327	36NN	Soro	NR	NR	NR
328	37NN	Soro	NR	NR	NR
329	38NN	Soro	NR	NR	NR
330	39NN	Soro	NR	NR	NR
331	40NN	Soro	NR	NR	NR
332	41NN	Soro	NR	NR	NR
333	42NN	Soro	NR	NR	NR
334	43NN	Soro	NR	NR	NR
335	44NN	Soro	NR	NR	NR
336	45NN	Soro	NR	NR	NR
337	46NN	Soro	NR	NR	NR
338	47NN	Soro	NR	NR	NR
339	48NN	Soro	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
340	49NN	Soro	NR	NR	NR
341	50NN	Soro fresco	NR	NR	NR
342	SF1	Soro fresco	NR	NR	NR
343	SF2	Soro fresco	NR	NR	NR
344	SF3	Soro fresco	NR	NR	NR
345	SF4	Soro fresco	NR	NR	NR
346	SF5	Soro fresco	NR	NR	NR
347	SF6	Soro fresco	NR	NR	NR
348	SF7	Soro fresco	NR	NR	NR
349	SF8	Soro fresco	NR	NR	NR
350	SF9	Soro fresco	NR	NR	NR
351	SF10	Soro fresco	NR	NR	NR
352	SF11	Soro fresco	NR	NR	NR
353	SF12	Soro fresco	NR	NR	NR
354	SF13	Soro fresco	NR	NR	NR
355	SF14	Soro fresco	NR	NR	NR
356	SF15	Soro fresco	NR	NR	NR
357	SF16	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
358	SF17	Soro fresco	NR	NR	NR
359	SF18	Soro fresco	NR	NR	NR
360	SF19	Soro fresco	NR	NR	NR
361	SF20	Soro fresco	NR	NR	NR
362	SF21	Soro fresco	NR	NR	NR
363	SF22	Soro fresco	NR	NR	NR
364	SF23	Soro fresco	NR	NR	NR
365	SF24	Soro fresco	NR	NR	NR
366	SF25	Soro fresco	NR	NR	NR
367	SF26	Soro fresco	NR	NR	NR
368	SF27	Soro fresco	NR	NR	NR
369	SF28	Soro fresco	NR	NR	NR
370	SF29	Soro fresco	NR	NR	NR
371	SF30	Soro fresco	NR	NR	NR
372	SF31	Soro fresco	NR	NR	NR
373	SF32	Soro fresco	NR	NR	NR
374	SF33	Soro fresco	NR	NR	NR
375	SF34	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
376	SF35	Soro fresco	NR	NR	NR
377	SF36	Soro fresco	NR	NR	NR
378	SF37	Soro fresco	NR	NR	NR
379	SF38	Soro fresco	NR	NR	NR
380	SF39	Soro fresco	NR	NR	NR
381	SF40	Soro fresco	NR	NR	NR
382	SF41	Soro fresco	NR	NR	NR
383	SF42	Soro fresco	NR	NR	NR
384	SF43	Soro fresco	NR	NR	NR
385	SF44	Soro fresco	NR	NR	NR
386	SF45	Soro fresco	NR	NR	NR
387	SF46	Soro fresco	NR	NR	NR
388	SF47	Soro fresco	NR	NR	NR
389	SF48	Soro fresco	NR	NR	NR
390	SF49	Soro fresco	NR	NR	NR
391	SF50	Soro fresco	NR	NR	NR
392	SF51	Soro fresco	NR	NR	NR
392	SF52	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
393	SF53	Soro fresco	NR	NR	NR
394	SF54	Soro fresco	NR	NR	NR
395	SF55	Soro fresco	NR	NR	NR
396	SF56	Soro fresco	NR	NR	NR
397	SF57	Soro fresco	NR	NR	NR
398	SF58	Soro fresco	NR	NR	NR
399	SF59	Soro fresco	NR	NR	NR
400	SF60	Soro fresco	NR	NR	NR
401	SF61	Soro fresco	NR	NR	NR
402	SF62	Soro fresco	NR	NR	NR
403	SF63	Soro fresco	NR	NR	NR
404	SF64	Soro fresco	NR	NR	NR
405	SF65	Soro fresco	NR	NR	NR
406	SF66	Soro fresco	NR	NR	NR
407	SF67	Soro fresco	NR	NR	NR
408	SF68	Soro fresco	NR	NR	NR
409	SF69	Soro fresco	NR	NR	NR
410	SF70	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
411	SF71	Soro fresco	NR	NR	NR
412	SF72	Soro fresco	NR	NR	NR
413	SF73	Soro fresco	NR	NR	NR
414	SF74	Soro fresco	NR	NR	NR
415	SF75	Soro fresco	NR	NR	NR
416	SF76	Soro fresco	NR	NR	NR
417	SF77	Soro fresco	NR	NR	NR
418	SF78	Soro fresco	NR	NR	NR
419	SF79	Soro fresco	NR	NR	NR
420	SF80	Soro fresco	NR	NR	NR
421	SF81	Soro fresco	NR	NR	NR
422	SF82	Soro fresco	NR	NR	NR
423	SF83	Soro fresco	NR	NR	NR
424	SF84	Soro fresco	NR	NR	NR
425	SF85	Soro fresco	NR	NR	NR
426	SF86	Soro fresco	NR	NR	NR
427	SF87	Soro fresco	NR	NR	NR
428	SF88	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
429	SF89	Soro fresco	NR	NR	NR
430	SF90	Soro fresco	NR	NR	NR
431	SF91	Soro fresco	NR	NR	NR
432	SF92	Soro fresco	NR	NR	NR
433	SF93	Soro fresco	NR	NR	NR
434	SF94	Soro fresco	NR	NR	NR
435	SF95	Soro fresco	NR	NR	NR
436	SF96	Soro fresco	NR	NR	NR
437	SF97	Soro fresco	NR	NR	NR
438	SF98	Soro fresco	NR	NR	NR
439	SF99	Soro fresco	NR	NR	NR
440	SF100	Soro fresco	NR	NR	NR
441	SF101	Soro fresco	NR	NR	NR
442	SF102	Soro fresco	NR	NR	NR
443	SF103	Soro fresco	NR	NR	NR
444	SF104	Soro fresco	NR	NR	NR
445	SF105	Soro fresco	NR	NR	NR
446	SF106	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
447	SF107	Soro fresco	NR	NR	NR
448	SF108	Soro fresco	NR	NR	NR
449	SF109	Soro fresco	NR	NR	NR
450	SF110	Soro fresco	NR	NR	NR
451	SF111	Soro fresco	NR	NR	NR
452	SF112	Soro fresco	NR	NR	NR
453	SF113	Soro fresco	NR	NR	NR
454	SF114	Soro fresco	NR	NR	NR
455	SF115	Soro fresco	NR	NR	NR
456	SF116	Soro fresco	NR	NR	NR
457	SF117	Soro fresco	NR	NR	NR
458	SF118	Soro fresco	NR	NR	NR
459	SF119	Soro fresco	NR	NR	NR
460	SF120	Soro fresco	NR	NR	NR
461	SF121	Soro fresco	NR	NR	NR
462	SF122	Soro fresco	NR	NR	NR
463	SF123	Soro fresco	NR	NR	NR
464	SF124	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
465	SF125	Soro fresco	NR	NR	NR
466	SF126	Soro fresco	NR	NR	NR
467	SF127	Soro fresco	NR	NR	NR
468	SF128	Soro fresco	NR	NR	NR
469	SF129	Soro fresco	NR	NR	NR
470	SF130	Soro fresco	NR	NR	NR
471	SF131	Soro fresco	NR	NR	NR
472	SF132	Soro fresco	NR	NR	NR
473	SF133	Soro fresco	NR	NR	NR
474	SF134	Soro fresco	NR	NR	NR
475	SF135	Soro fresco	NR	NR	NR
476	SF136	Soro fresco	NR	NR	NR
477	SF137	Soro fresco	NR	NR	NR
478	SF138	Soro fresco	NR	NR	NR
479	SF139	Soro fresco	NR	NR	NR
480	SF140	Soro fresco	NR	NR	NR
481	SF141	Soro fresco	NR	NR	NR
482	SF142	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
483	SF143	Soro fresco	NR	NR	NR
484	SF144	Soro fresco	NR	NR	NR
485	SF145	Soro fresco	NR	NR	NR
486	SF146	Soro fresco	NR	NR	NR
487	SF147	Soro fresco	NR	NR	NR
488	SF148	Soro fresco	NR	NR	NR
489	SF149	Soro fresco	NR	NR	NR
490	SF150	Soro fresco	NR	NR	NR
491	SF151	Soro fresco	NR	NR	NR
492	SF152	Soro fresco	NR	NR	NR
493	SF153	Soro fresco	NR	NR	NR
494	SF154	Soro fresco	NR	NR	NR
495	SF155	Soro fresco	NR	NR	NR
496	SF156	Soro fresco	NR	NR	NR
497	SF157	Soro fresco	NR	NR	NR
498	SF158	Soro fresco	NR	NR	NR
499	SF159	Soro fresco	NR	NR	NR
500	SF160	Soro fresco	NR	NR	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
501	SF161	Soro fresco	NR	NR	NR
502	SF162	Soro fresco	NR	NR	NR
503	SF163	Soro fresco	NR	NR	NR
504	SF164	Soro fresco	NR	NR	NR
505	SF165	Soro fresco	NR	NR	NR
506	SF166	Soro fresco	NR	NR	NR
507	SF167	Soro fresco	NR	NR	NR
508	SF168	Soro fresco	NR	NR	NR
509	SF169	Soro fresco	NR	NR	NR
510	SF170	Soro fresco	NR	NR	NR
511	SF171	Soro fresco	NR	NR	NR
512	SF172	Soro fresco	NR	NR	NR
513	SF173	Soro fresco	NR	NR	NR
514	SF174	Soro fresco	NR	NR	NR
515	SF175	Soro fresco	NR	NR	NR
516	SF176	Soro fresco	NR	NR	NR
517	SGC1	Sangue total	Reagente	-	Reagente
518	SGC2	Sangue total	Reagente	-	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
519	SGC3	Sangue total	Reagente	-	Reagente
520	SGC4	Sangue total	Reagente	-	Reagente
521	SGC5	Sangue total	Reagente	-	Reagente
522	SGC6	Sangue total	Reagente	-	Reagente
523	SGC7	Sangue total	Reagente	-	Reagente
524	SGC8	Sangue total	Reagente	-	Reagente
525	SGC9	Sangue total	Reagente	-	Reagente
526	SGC10	Sangue total	Reagente	-	Reagente
527	SGC11	Sangue total	Reagente	-	Reagente
528	SGC12	Sangue total	Reagente	-	Reagente
529	SGC13	Sangue total	Reagente	-	Reagente
530	SGC14	Sangue total	Reagente	-	Reagente
531	SGC15	Sangue total	Reagente	-	Reagente
532	SGC16	Sangue total	Reagente	-	Reagente
533	SGC17	Sangue total	Reagente	-	Reagente
534	SGC18	Sangue total	Reagente	-	Reagente
535	SGC19	Sangue total	Reagente	-	Reagente
536	SGC20	Sangue total	Reagente	-	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
537	SGC21	Sangue total	Reagente	-	Reagente
538	SGC22	Sangue total	Reagente	-	Reagente
539	SGC23	Sangue total	Reagente	-	Reagente
540	SGC24	Sangue total	Reagente	-	Reagente
541	SGC25	Sangue total	Reagente	-	Reagente
542	SGC26	Sangue total	Reagente	-	Reagente
543	SGC27	Sangue total	Reagente	-	Reagente
544	SGC28	Sangue total	Reagente	-	Reagente
545	SGC29	Sangue total	Reagente	-	Reagente
546	SGC30	Sangue total	Reagente	-	Reagente
547	SGC31	Sangue total	Reagente	-	Reagente
548	SGC32	Sangue total	Reagente	-	Reagente
549	SGC33	Sangue total	Reagente	-	Reagente
550	SGC34	Sangue total	Reagente	-	Reagente
551	SGC35	Sangue total	Reagente	-	Reagente
552	SGC36	Sangue total	Reagente	-	Reagente
553	SGC37	Sangue total	Reagente	-	Reagente
554	SGC38	Sangue total	Reagente	-	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
555	SGC39	Sangue total	Reagente	-	Reagente
556	SGC40	Sangue total	Reagente	-	Reagente
557	SGC41	Sangue total	Reagente	-	Reagente
558	SGC42	Sangue total	Reagente	-	Reagente
559	SGC43	Sangue total	Reagente	-	Reagente
560	SGC44	Sangue total	Reagente	-	Reagente
561	SGC45	Sangue total	Reagente	-	Reagente
562	SGC46	Sangue total	Reagente	-	Reagente
563	SGC47	Sangue total	Reagente	-	Reagente
564	SGC48	Sangue total	Reagente	-	Reagente
565	SGC49	Sangue total	Reagente	-	Reagente
566	SGC50	Sangue total	Reagente	-	Reagente
567	SGC51	Sangue total	Reagente	-	Reagente
568	SGC52	Sangue total	Reagente	-	Reagente
569	SGC53	Sangue total	Reagente	-	Reagente
570	SGC54	Sangue total	Reagente	-	Reagente
571	SGC55	Sangue total	Reagente	-	Reagente
572	SGC56	Sangue total	Reagente	-	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
573	SGC57	Sangue total	Reagente	-	Reagente
574	SGC58	Sangue total	Reagente	-	Reagente
575	SGC59	Sangue total	Reagente	-	Reagente
576	SGC60	Sangue total	Reagente	-	Reagente
577	SGC61	Sangue total	Reagente	-	Reagente
578	SGC62	Sangue total	Reagente	-	Reagente
579	SGC63	Sangue total	Reagente	-	Reagente
580	SGC64	Sangue total	Reagente	-	Reagente
581	SGC65	Sangue total	Reagente	-	Reagente
582	SGC66	Sangue total	Reagente	-	Reagente
583	SGC67	Sangue total	Reagente	-	Reagente
584	SGC68	Sangue total	Reagente	-	Reagente
585	SGC69	Sangue total	Reagente	-	Reagente
586	SGC70	Sangue total	Reagente	-	Reagente
587	SGC71	Sangue total	Reagente	-	Reagente
588	SGC72	Sangue total	Reagente	-	Reagente
589	SGC73	Sangue total	Reagente	-	Reagente
590	SGC74	Sangue total	Reagente	-	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
591	SGC75	Sangue total	Reagente	-	Reagente
592	SGC76	Sangue total	Reagente	-	Reagente
593	SGC77	Sangue total	Reagente	-	Reagente
594	SGC78	Sangue total	Reagente	-	Reagente
595	SGC79	Sangue total	Reagente	-	Reagente
596	SGC80	Sangue total	Reagente	-	Reagente
597	SGC81	Sangue total	Reagente	-	Reagente
598	SGC82	Sangue total	Reagente	-	Reagente
599	SGC83	Sangue total	Reagente	-	Reagente
600	SGC84	Sangue total	Reagente	-	Reagente
601	SGC85	Sangue total	Reagente	-	Reagente
602	SGC86	Sangue total	Reagente	-	Reagente
603	SGC87	Sangue total	Reagente	-	Reagente
604	SGC88	Sangue total	Reagente	-	Reagente
605	SGC89	Sangue total	Reagente	-	Reagente
606	SGC90	Sangue total	Reagente	-	Reagente
607	SGC91	Sangue total	Reagente	-	Reagente
608	SGC92	Sangue total	Reagente	-	Reagente

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
609	SGC93	Sangue total	Reagente	-	Reagente
610	SGC94	Sangue total	Reagente	-	Reagente
611	SGC95	Sangue total	Reagente	-	Reagente
612	SGC96	Sangue total	Reagente	-	Reagente
613	SGC97	Sangue total	Reagente	-	Reagente
614	SGC98	Sangue total	Reagente	-	Reagente
615	SG1	Sangue total	NR	-	NR
616	SG2	Sangue total	NR	-	NR
617	SG3	Sangue total	NR	-	NR
618	SG4	Sangue total	NR	-	NR
619	SG5	Sangue total	NR	-	NR
620	SG6	Sangue total	NR	-	NR
621	SG7	Sangue total	NR	-	NR
622	SG8	Sangue total	NR	-	NR
623	SG9	Sangue total	NR	-	NR
624	SG10	Sangue total	NR	-	NR
625	SG11	Sangue total	NR	-	NR
626	SG12	Sangue total	NR	-	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
627	SG13	Sangue total	NR	-	NR
628	SG14	Sangue total	NR	-	NR
629	SG15	Sangue total	NR	-	NR
630	SG16	Sangue total	NR	-	NR
631	SG17	Sangue total	NR	-	NR
632	SG18	Sangue total	NR	-	NR
633	SG19	Sangue total	NR	-	NR
634	SG20	Sangue total	NR	-	NR
635	SG21	Sangue total	NR	-	NR
636	SG22	Sangue total	NR	-	NR
637	SG23	Sangue total	NR	-	NR
638	SG24	Sangue total	NR	-	NR
639	SG25	Sangue total	NR	-	NR
640	SG26	Sangue total	NR	-	NR
641	SG27	Sangue total	NR	-	NR
642	SG28	Sangue total	NR	-	NR
643	SG29	Sangue total	NR	-	NR
644	SG30	Sangue total	NR	-	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
645	SG31	Sangue total	NR	-	NR
646	SG32	Sangue total	NR	-	NR
647	SG33	Sangue total	NR	-	NR
648	SG34	Sangue total	NR	-	NR
649	SG35	Sangue total	NR	-	NR
650	SG36	Sangue total	NR	-	NR
651	SG37	Sangue total	NR	-	NR
652	SG38	Sangue total	NR	-	NR
653	SG39	Sangue total	NR	-	NR
654	SG40	Sangue total	NR	-	NR
655	SG41	Sangue total	NR	-	NR
656	SG42	Sangue total	NR	-	NR
657	SG43	Sangue total	NR	-	NR
658	SG44	Sangue total	NR	-	NR
659	SG45	Sangue total	NR	-	NR
660	SG46	Sangue total	NR	-	NR
661	SG47	Sangue total	NR	-	NR
662	SG48	Sangue total	NR	-	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
663	SG49	Sangue total	NR	-	NR
664	SG50	Sangue total	NR	-	NR
665	SG51	Sangue total	NR	-	NR
666	SG52	Sangue total	NR	-	NR
667	SG53	Sangue total	NR	-	NR
668	SG54	Sangue total	NR	-	NR
669	SG55	Sangue total	NR	-	NR
670	SG56	Sangue total	NR	-	NR
671	SG57	Sangue total	NR	-	NR
672	SG58	Sangue total	NR	-	NR
673	SG59	Sangue total	NR	-	NR
674	SG60	Sangue total	NR	-	NR
675	SG61	Sangue total	NR	-	NR
676	SG62	Sangue total	NR	-	NR
677	SG63	Sangue total	NR	-	NR
678	SG64	Sangue total	NR	-	NR
679	SG65	Sangue total	NR	-	NR
680	SG66	Sangue total	NR	-	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
681	SG67	Sangue total	NR	-	NR
682	SG68	Sangue total	NR	-	NR
683	SG69	Sangue total	NR	-	NR
684	SG70	Sangue total	NR	-	NR
685	SG71	Sangue total	NR	-	NR
686	SG72	Sangue total	NR	-	NR
687	SG73	Sangue total	NR	-	NR
688	SG74	Sangue total	NR	-	NR
689	SG75	Sangue total	NR	-	NR
690	SG76	Sangue total	NR	-	NR
691	SG77	Sangue total	NR	-	NR
692	SG78	Sangue total	NR	-	NR
693	SG79	Sangue total	NR	-	NR
694	SG80	Sangue total	NR	-	NR
695	SG81	Sangue total	NR	-	NR
696	SG82	Sangue total	NR	-	NR
697	SG83	Sangue total	NR	-	NR
698	SG84	Sangue total	NR	-	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
699	SG85	Sangue total	NR	-	NR
700	SG86	Sangue total	NR	-	NR
701	SG87	Sangue total	NR	-	NR
702	SG88	Sangue total	NR	-	NR
703	SG89	Sangue total	NR	-	NR
704	SG90	Sangue total	NR	-	NR
705	SG91	Sangue total	NR	-	NR
706	SG92	Sangue total	NR	-	NR
707	SG93	Sangue total	NR	-	NR
708	SG94	Sangue total	NR	-	NR
709	SG95	Sangue total	NR	-	NR
710	SG96	Sangue total	NR	-	NR
711	SG97	Sangue total	NR	-	NR
712	SG98	Sangue total	NR	-	NR
713	SG99	Sangue total	NR	-	NR
714	SG100	Sangue total	NR	-	NR
715	SG101	Sangue total	NR	-	NR
716	SG102	Sangue total	NR	-	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
717	SG103	Sangue total	NR	-	NR
718	SG104	Sangue total	NR	-	NR
719	SG105	Sangue total	NR	-	NR
720	SG106	Sangue total	NR	-	NR
721	SG107	Sangue total	NR	-	NR
722	SG108	Sangue total	NR	-	NR
723	SG109	Sangue total	NR	-	NR
724	SG110	Sangue total	NR	-	NR
725	SG111	Sangue total	NR	-	NR
726	SG112	Sangue total	NR	-	NR
727	SG113	Sangue total	NR	-	NR
728	SG114	Sangue total	NR	-	NR
729	SG115	Sangue total	NR	-	NR
730	SG116	Sangue total	NR	-	NR
731	SG117	Sangue total	NR	-	NR
732	SG118	Sangue total	NR	-	NR
733	SG119	Sangue total	NR	-	NR
734	SG120	Sangue total	NR	-	NR

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
735	HCG1	Soro gestante	NR	NR	-
736	HCG2	Soro gestante	NR	NR	-
737	HCG3	Soro gestante	NR	NR	-
738	HCG4	Soro gestante	NR	NR	-
739	HCG5	Soro gestante	NR	NR	-
740	HCG6	Soro gestante	NR	NR	-
741	HCG7	Soro gestante	NR	NR	-
742	HCG8	Soro gestante	NR	NR	-
743	HCG9	Soro gestante	NR	NR	-
744	HCG10	Soro gestante	NR	NR	-
745	HCG11	Soro gestante	NR	NR	-
747	HCG12	Soro gestante	NR	NR	-
747	HCG13	Soro gestante	NR	NR	-
748	HCG14	Soro gestante	NR	NR	-
749	HCG15	Soro gestante	Reag. Fraco	NR	-
750	HCG16	Soro gestante	NR	NR	-
751	HCG17	Soro gestante	NR	NR	-
752	HCG18	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
753	HCG19	Soro gestante	NR	NR	-
754	HCG20	Soro gestante	NR	NR	-
755	80062	Soro gestante	NR	NR	-
756	80155	Soro gestante	NR	NR	-
757	80165F	Soro gestante	Sombra	NR	-
758	80129R	Soro gestante	NR	NR	-
759	80151	Soro gestante	NR	NR	-
760	80129	Soro gestante	NR	NR	-
761	80011	Soro gestante	NR	NR	-
762	80119	Soro gestante	NR	NR	-
763	80177	Soro gestante	NR	NR	-
764	80144	Soro gestante	NR	NR	-
765	80107	Soro gestante	NR	NR	-
766	80148	Soro gestante	NR	NR	-
767	80140	Soro gestante	NR	NR	-
768	80020	Soro gestante	NR	NR	-
769	80086	Soro gestante	NR	NR	-
770	80025	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
771	80194	Soro gestante	NR	NR	-
772	80025R	Soro gestante	NR	NR	-
773	80073	Soro gestante	NR	NR	-
774	80075	Soro gestante	NR	NR	-
775	80243	Soro gestante	NR	NR	-
776	80127	Soro gestante	NR	NR	-
777	80152	Soro gestante	NR	NR	-
778	80136	Soro gestante	NR	NR	-
779	80044	Soro gestante	NR	NR	-
780	80144L	Soro gestante	NR	NR	-
781	80117J	Soro gestante	NR	NR	-
782	80087	Soro gestante	NR	NR	-
783	80115	Soro gestante	NR	NR	-
784	80022	Soro gestante	NR	NR	-
785	80023	Soro gestante	NR	NR	-
786	80121	Soro gestante	NR	NR	-
787	80117D	Soro gestante	NR	NR	-
788	80054	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
789	80148	Soro gestante	NR	NR	-
790	80012	Soro gestante	NR	NR	-
791	80151	Soro gestante	Sombra	NR	-
792	80190	Soro gestante	NR	NR	-
793	80050	Soro gestante	NR	NR	-
794	80099	Soro gestante	NR	NR	-
795	80153	Soro gestante	NR	NR	-
796	MAH	Soro gestante	NR	NR	-
797	80039	Soro gestante	NR	NR	-
798	80087E	Soro gestante	NR	NR	-
799	80095	Soro gestante	NR	NR	-
800	80173	Soro gestante	NR	NR	-
801	80040	Soro gestante	NR	NR	-
802	80244	Soro gestante	NR	NR	-
803	80041	Soro gestante	NR	NR	-
804	TR	Soro gestante	NR	NR	-
805	80177N	Soro gestante	NR	NR	-
806	80014	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
807	80087	Soro gestante	NR	NR	-
808	80178	Soro gestante	NR	NR	-
809	80128	Soro gestante	NR	NR	-
810	80180	Soro gestante	NR	NR	-
811	80035	Soro gestante	NR	NR	-
812	80054	Soro gestante	NR	NR	-
813	80061	Soro gestante	NR	NR	-
814	80281	Soro gestante	NR	NR	-
815	80164	Soro gestante	NR	NR	-
816	80226	Soro gestante	NR	NR	-
817	80248	Soro gestante	NR	NR	-
818	80107	Soro gestante	NR	NR	-
819	80300	Soro gestante	NR	NR	-
820	80106	Soro gestante	NR	NR	-
821	80081	Soro gestante	NR	NR	-
822	80080L	Soro gestante	NR	NR	-
823	80035E	Soro gestante	NR	NR	-
824	80019	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
825	80093	Soro gestante	NR	NR	-
826	80076	Soro gestante	NR	NR	-
827	80124	Soro gestante	Sombra	NR	-
828	80078	Soro gestante	NR	NR	-
829	80151	Soro gestante	NR	NR	-
830	80052	Soro gestante	NR	NR	-
831	80120	Soro gestante	NR	NR	-
832	80196	Soro gestante	NR	NR	-
833	80072	Soro gestante	NR	NR	-
834	80149	Soro gestante	NR	NR	-
835	80081J	Soro gestante	NR	NR	-
836	80063	Soro gestante	NR	NR	-
837	80134	Soro gestante	NR	NR	-
838	80155	Soro gestante	NR	NR	-
839	80121	Soro gestante	NR	NR	-
840	80073G	Soro gestante	NR	NR	-
841	80191	Soro gestante	NR	NR	-
842	80041	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
843	80193	Soro gestante	NR	NR	-
844	80164	Soro gestante	NR	NR	-
845	80055	Soro gestante	NR	NR	-
846	80208	Soro gestante	NR	NR	-
847	80028	Soro gestante	NR	NR	-
848	80258	Soro gestante	NR	NR	-
849	80087L	Soro gestante	NR	NR	-
850	80042	Soro gestante	NR	NR	-
851	80069	Soro gestante	NR	NR	-
852	80132	Soro gestante	NR	NR	-
853	80030	Soro gestante	NR	NR	-
854	80065	Soro gestante	NR	NR	-
855	80152	Soro gestante	NR	NR	-
856	80136	Soro gestante	NR	NR	-
857	80032	Soro gestante	NR	NR	-
858	80036J	Soro gestante	NR	NR	-
859	80114L	Soro gestante	NR	NR	-
860	80110K	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
861	80096J	Soro gestante	NR	NR	-
862	80206D	Soro gestante	NR	NR	-
863	80025R	Soro gestante	NR	NR	-
864	80114P	Soro gestante	NR	NR	-
865	80018C	Soro gestante	NR	NR	-
866	80153T	Soro gestante	NR	NR	-
867	80107 ^A	Soro gestante	NR	NR	-
868	80112K	Soro gestante	NR	NR	-
869	80154J	Soro gestante	NR	NR	-
870	270218J	Soro gestante	NR	NR	-
871	80130P	Soro gestante	Sombra	NR	-
872	260218L	Soro gestante	NR	NR	-
873	80134A	Soro gestante	Sombra	NR	-
874	80087E	Soro gestante	NR	NR	-
875	80064D	Soro gestante	NR	NR	-
876	80071G	Soro gestante	NR	NR	-
877	80020D	Soro gestante	NR	NR	-
878	80115C	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
879	80185I	Soro gestante	NR	NR	-
880	80103ME	Soro gestante	NR	NR	-
881	80015J	Soro gestante	NR	NR	-
882	80199C	Soro gestante	NR	NR	-
883	80024C	Soro gestante	NR	NR	-
884	80024AP	Soro gestante	NR	NR	-
885	80017I	Soro gestante	NR	NR	-
886	80054S	Soro gestante	NR	NR	-
887	80259R	Soro gestante	NR	NR	-
888	80085R	Soro gestante	NR	NR	-
889	80225V	Soro gestante	NR	NR	-
890	80114R	Soro gestante	NR	NR	-
891	80062C	Soro gestante	NR	NR	-
892	80026P	Soro gestante	NR	NR	-
893	80032S	Soro gestante	NR	NR	-
894	80069D	Soro gestante	NR	NR	-
895	80151E	Soro gestante	NR	NR	-
896	80081L	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
897	80027C	Soro gestante	NR	NR	-
898	80020L	Soro gestante	NR	NR	-
899	80038E	Soro gestante	NR	NR	-
900	80009R	Soro gestante	NR	NR	-
901	80089F	Soro gestante	NR	NR	-
902	80100 ^A	Soro gestante	NR	NR	-
903	80104N	Soro gestante	NR	NR	-
904	80076AR	Soro gestante	NR	NR	-
905	80219V	Soro gestante	NR	NR	-
906	80300S	Soro gestante	NR	NR	-
907	80248T	Soro gestante	NR	NR	-
908	80152T	Soro gestante	NR	NR	-
909	80171I	Soro gestante	NR	NR	-
910	80040C	Soro gestante	NR	NR	-
911	80047M	Soro gestante	NR	NR	-
912	80107T	Soro gestante	NR	NR	-
913	80127F	Soro gestante	NR	NR	-
914	80098C	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
915	80014C	Soro gestante	NR	NR	-
916	80118 ^A	Soro gestante	NR	NR	-
917	80062E	Soro gestante	NR	NR	-
918	80155 ^A	Soro gestante	NR	NR	-
919	80165F	Soro gestante	NR	NR	-
920	80129G	Soro gestante	NR	NR	-
921	80151K	Soro gestante	NR	NR	-
922	80129R	Soro gestante	NR	NR	-
923	80011C	Soro gestante	NR	NR	-
924	80119AK	Soro gestante	NR	NR	-
925	80177V	Soro gestante	NR	NR	-
926	80144LV	Soro gestante	NR	NR	-
927	80107JE	Soro gestante	NR	NR	-
928	80148AP	Soro gestante	NR	NR	-
929	80140J	Soro gestante	NR	NR	-
930	80020N	Soro gestante	NR	NR	-
931	80026F	Soro gestante	NR	NR	-
932	80025L	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
933	80194K	Soro gestante	NR	NR	-
934	80025I	Soro gestante	NR	NR	-
935	80073R	Soro gestante	NR	NR	-
936	80075K	Soro gestante	NR	NR	-
937	80243R	Soro gestante	NR	NR	-
938	80127V	Soro gestante	NR	NR	-
939	80095T	Soro gestante	NR	NR	-
940	80136J	Soro gestante	NR	NR	-
941	80044N	Soro gestante	NR	NR	-
942	80144L	Soro gestante	NR	NR	-
943	80177J	Soro gestante	NR	NR	-
944	80087N	Soro gestante	NR	NR	-
945	80115A	Soro gestante	NR	NR	-
946	80022R	Soro gestante	NR	NR	-
947	80023G	Soro gestante	NR	NR	-
948	80121R	Soro gestante	NR	NR	-
949	80117D	Soro gestante	NR	NR	-
950	80054S	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
951	80148J	Soro gestante	NR	NR	-
952	80012K	Soro gestante	NR	NR	-
953	80151J	Soro gestante	NR	NR	-
954	80190L	Soro gestante	NR	NR	-
955	80050E	Soro gestante	NR	NR	-
956	20037-060218	Soro gestante	NR	NR	-
957	20098-050218	Soro gestante	NR	NR	-
958	20023	Soro gestante	NR	NR	-
959	20074	Soro gestante	NR	NR	-
960	27034	Soro gestante	NR	NR	-
961	20106	Soro gestante	NR	NR	-
962	20041	Soro gestante	NR	NR	-
963	20026	Soro gestante	NR	NR	-
964	20063	Soro gestante	NR	NR	-
965	20050-060218	Soro gestante	NR	NR	-
966	27017	Soro gestante	NR	NR	-
967	20074	Soro gestante	NR	NR	-
968	80058-080318	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
969	80020-280218	Soro gestante	NR	NR	-
970	20060-060218	Soro gestante	NR	NR	-
971	20035-050218	Soro gestante	NR	NR	-
972	270218J	Soro gestante	NR	NR	-
973	20048-060218	Soro gestante	NR	NR	-
974	20059-050218	Soro gestante	NR	NR	-
975	80114-050318	Soro gestante	NR	NR	-
976	80173-090318	Soro gestante	NR	NR	-
977	80185-230218	Soro gestante	NR	NR	-
978	80114-210218	Soro gestante	NR	NR	-
979	80173-090318	Soro gestante	NR	NR	-
980	80026P	Soro gestante	NR	NR	-
981	80112-270218	Soro gestante	NR	NR	-
982	10079-220218	Soro gestante	NR	NR	-
983	80118-010318	Soro gestante	NR	NR	-
984	80064-260218	Soro gestante	NR	NR	-
985	80181-080318	Soro gestante	NR	NR	-
986	80047-150218	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
987	24A	Soro gestante	NR	NR	-
988	20021-060218	Soro gestante	NR	NR	-
989	20073-060218	Soro gestante	NR	NR	-
990	27025-050218	Soro gestante	NR	NR	-
991	20022-050218	Soro gestante	NR	NR	-
992	27013-060218	Soro gestante	NR	NR	-
993	20056-060218	Soro gestante	NR	NR	-
994	20046-060218	Soro gestante	NR	NR	-
995	20032-060218	Soro gestante	NR	NR	-
996	27019-050218	Soro gestante	NR	NR	-
997	20065-060218	Soro gestante	NR	NR	-
998	20063-050218	Soro gestante	NR	NR	-
999	80096B	Soro gestante	NR	NR	-
1000	80257E	Soro gestante	NR	NR	-
1001	80276-200218	Soro gestante	NR	NR	-
1002	80130-170218	Soro gestante	NR	NR	-
1003	20059-060218	Soro gestante	NR	NR	-
1004	20048-050218	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
1005	80079BR	Soro gestante	NR	NR	-
1006	80251JQ	Soro gestante	NR	NR	-
1007	80030VI	Soro gestante	NR	NR	-
1008	80033CR	Soro gestante	NR	NR	-
1009	80251JQ	Soro gestante	NR	NR	-
1010	80096BT	Soro gestante	NR	NR	-
1011	80129RF	Soro gestante	NR	NR	-
1012	80130PR	Soro gestante	NR	NR	-
1013	80097LR	Soro gestante	NR	NR	-
1014	80217VT	Soro gestante	NR	NR	-
1015	80040LN	Soro gestante	NR	NR	-
1016	80549RL	Soro gestante	NR	NR	-
1017	80301KR	Soro gestante	NR	NR	-
1018	80151RC	Soro gestante	NR	NR	-
1019	80071GB	Soro gestante	NR	NR	-
1020	80130MG	Soro gestante	NR	NR	-
1021	80015NR	Soro gestante	NR	NR	-
1022	80023SS	Soro gestante	NR	NR	-

Tabela A1 – Amostras biológicas utilizadas e os resultados obtidos com as diferentes metodologias aplicadas

(continuação)

Número	Amostra	Matriz Biológica	Imuno-Rápido HIV WAMA	LIAISON XL	Comercial A
1023	80025IN	Soro gestante	NR	NR	-
1024	80191LL	Soro gestante	NR	NR	-
1025	80050LG	Soro gestante	NR	NR	-
1026	80047JF	Soro gestante	NR	NR	-
1027	80501H	Soro gestante	NR	NR	-
1028	80104MP	Soro gestante	NR	NR	-
1029	80081MM	Soro gestante	NR	NR	-
1030	80041MR	Soro gestante	NR	NR	-
1031	80164LI	Soro gestante	NR	NR	-
1032	80412LD	Soro gestante	NR	NR	-
1033	80014KL	Soro gestante	NR	NR	-

Legenda: NR – Não reagente.

Fonte: O autor (2019).

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação de kit imunocromatográfico rápido para o diagnóstico do HIV 1/2.

Pesquisador: DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66661417.5.0000.5440

Instituição Proponente: Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.018.564

Apresentação do Projeto:

O Imuno-Rápido HIV da Wama Diagnóstica é um teste rápido no formato de lateral flow desenvolvido para determinação qualitativa de anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2 por método imunocromatográfico “sanduíche”, utilizando uma combinação de proteínas recombinantes dos vírus HIV 1/2 conjugadas a ouro coloidal e também imobilizados em membrana para identificação seletiva dos anticorpos anti-HIV em amostras de soro, plasma ou sangue total. A amostra é aplicada na base de amostra juntamente com uma solução tampão diluente. Por capilaridade, inicia-se o fluxo do teste em direção à próxima membrana, a base de conjugado. A base de conjugado contém uma suspensão de partículas de ouro coloidal conjugadas com antígenos do HIV-1 (gp41) e HIV-2 (gp36) aplicadas. O fluxo reidrata o material impregnado, e os anticorpos anti-HIV-1 e/ou anti-HIV-2 presentes na amostra ligam-se ao conjugado, formando um complexo. Este flui pela membrana de nitrocelulose até encontrar a banda teste, uma linha onde foram imobilizados também antígenos recombinantes gp41 e gp36. O acúmulo do complexo nessa região gera uma cor de rosa a roxo por depósito do ouro coloidal, indicando a positividade do teste por leitura visual. Mais à frente, uma segunda banda é impregnada com um anticorpo inespecífico que se liga ao excesso de conjugado, formando a banda controle, que indica que o teste está funcionando corretamente e o valida. Todo o excesso de líquido é então absorvido por uma última membrana, chamada de membrana absorvente, que evita o acúmulo e vazamentos, ou

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.018.564

retorno do material (backflow).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Realizar a validação de um teste de fluxo lateral para detecção de anticorpos anti-HIV desenvolvido pela empresa WAMA Diagnóstica.

Objetivo Secundário: Avaliar a sensibilidade e especificidade clínicas do teste desenvolvido pela empresa WAMA Diagnóstica, bem como analisar interferentes do teste utilizando amostras de pacientes positivos para hepatites B/C, outras doenças infecciosas e gestantes. Comparar os resultados obtidos do teste rápido com um teste de quimioluminescência e com um kit de diagnóstico rápido para HIV disponível no mercado. Analisar a reprodutibilidade e repetibilidade do teste frente aos resultados obtidos utilizando o kit comercial. Analisar o desempenho do teste ao longo do tempo, realizando estudos de estabilidade em tempo real e acelerada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Risco mínimo oriundo da análise retrospectiva de sorologia dos pacientes, podendo revelar incoerências e/ou erros de diagnóstico. Não há identificação dos indivíduos nem invasividade no estudo.

Benefícios: Oferecimento de grande possibilidade de gerar maior acesso ao diagnóstico precoce da infecção pelo HIV na população brasileira, aumentando a consciência sobre a soropositividade e diminuindo sua propagação. Não há benefício direto ao participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional. Serão analisadas 500 amostras de soro e 100 amostras de sangue pertencentes à coleção de amostras do Laboratório Maricondi (São Carlos/SP) ou da própria empresa. As amostras serão testadas inicialmente pelo teste WAMA para pesquisa de anticorpos anti-HIV. Em paralelo, as amostras serão testadas com um kit comercial disponível no mercado que utiliza a mesma metodologia e também pelo método quimioluminescência que será utilizado como padrão ouro nesta análise. As amostras a serem utilizadas foram previamente coletadas e codificadas em banco de dados pelo laboratório clínico concedente de forma que a identidade e demais dados dos indivíduos não serão revelados aos pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pois as amostras foram previamente coletadas e codificadas em banco de dados pelo laboratório clínico concedente das amostras. As amostras não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.018.564

têm identificação e todos os dados dos indivíduos não serão revelados aos pesquisadores. O laboratório é um laboratório de apoio a vários serviços de análises clínicas e que, por força da regulamentação sanitária, precisa armazenar esse material de forma codificada.

Recomendações:

não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_857227.pdf	04/04/2017 17:09:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Diego_crono_ok.docx	04/04/2017 17:07:42	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Outros	Carta_Elisa.pdf	03/04/2017 09:46:34	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Outros	Carta_dispendsa_UPC.pdf	03/04/2017 09:15:35	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	14/03/2017 16:42:01	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infra_Wama.pdf	14/03/2017 16:41:44	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infra_HC.pdf	14/03/2017 16:41:27	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infra_FCFRP.pdf	14/03/2017 16:41:10	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.018.564

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/03/2017 16:40:48	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	14/03/2017 16:40:27	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DC_Wama.pdf	14/03/2017 16:40:08	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DC_FCFRP.pdf	14/03/2017 16:39:51	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biobanco.pdf	14/03/2017 16:38:47	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	14/03/2017 16:38:26	DIEGO RINALDI PAVESI NICOLLETE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 17 de Abril de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO B – TRECHO DE BULA DO IMUNO-RÁPIDO HIV

PROCEDIMENTO

1. Deixar a placa-teste (1) adquirir a temperatura ambiente antes de retirá-la do envelope laminado.
2. Pipetar a amostra (10µL de soro ou plasma, ou 20µL de sangue total).

Cavidade da Amostra

3. Dispensar 3 gotas (100µl) da solução diluente (2) na cavidade da amostra (►) da placa teste
4. Fazer a leitura dos resultados entre 10 e 15 minutos. Não considerar resultados lidos após 15 minutos.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

NEGATIVO: Somente uma banda colorida aparecerá na área controle (C).

POSITIVO: Aparecerão duas bandas coloridas, uma na área teste (T) e outra na área controle (C).

Podem ocorrer diferenças na intensidade das bandas teste e controle, mas isto não afeta a interpretação dos resultados.

Obs.: Qualquer intensidade de cor na área teste deve ser considerada como positivo.

INVÁLIDO: Se não surgir nenhuma banda visível na área teste (T) e controle (C), ou se não surgir banda na área controle (C).

Obs: Os resultados devem ser ignorados após o tempo determinado para leitura.

ANEXO C – RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO EXTERNA FIOCRUZ – INCQS: HIV ALERTA

<p>Ministério da Saúde</p> <p>FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde</p>
<p style="text-align: center;">Laudo de Análise 5056.1P.0/2017</p>		
<p>Número do protocolo: 003152</p> <p>Modalidade de Análise: Prévia</p> <p>Categoria de Produto: KITS E REAGENTES DE DIAGNÓSTICO</p> <p>Produto: TESTE RÁPIDO</p> <p>Nome Comercial: ALERTA HIV</p> <p>Marca: ALERTA</p> <p>Quantidade Recebida: 1000 KITS COM 1 TESTE CADA</p> <p>Data de Validade: 10/2018</p> <p>Número de lote: 17K056</p> <p>Fabricado por: WAMA PRODUTOS PARA LABORATÓRIO LTDA</p> <p>Endereço: RUA ALDO GERMANO KLEIN, 100 - CEAT - S. CARLOS - SP - São Carlos - São Paulo - Brasil</p> <p>Distribuído por: WAMA PRODUTOS PARA LABORATÓRIO LTDA</p> <p>CNPJ: 66.000.787/0001-08</p> <p>Requerente: WAMA PRODUTOS PARA LABORATÓRIO LTDA</p> <p>Endereço: RUA ALDO GERMANO KLEIN, 100 - CEAT - S. CARLOS - SP - São Carlos - São Paulo - Brasil</p> <p>Documento: NOTA FISCAL 38986</p> <p>Data de Entrada: 13/12/2017</p> <p>Descrição da Amostra: 1.000 CAIXAS CONTENDO 1 TESTE CADA DO PRODUTO: ALERTA HIV, CÓDIGO DO PRODUTO: 622001AT-R. TRATA-SE DE AUTOTESTE PARA HIV.</p> <p>Nº DO PROCESSO ANVISA: 25351.593099/2017-06.</p>		
<p style="text-align: right;"> HARPYA 21.2501 22/03/2018 Página 1 de 3</p>		
<p>Av. Brasil 4365 Manguinhos 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil Tel.: 55 21 3865 5151 Fax: 55 21 2290 0915 e-mail: incqs@incqs.fiocruz.br</p> <p style="text-align: right;">Este laudo não pode ser reproduzido sem autorização do emitente</p>

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Laudo de Análise 5056.1P.0/2017

Unidade Analítica: DI - DEPARTAMENTO DE IMUNOLOGIA - 4 ensaios

Nome do Ensaio: ANÁLISE DE DOCUMENTAÇÃO

Data de Início: 22/03/2018 Data Fim: 22/03/2018

Referência	Valor de Referência
Resolução ANVISA RDC nº 36, de 26/08/2015	SATISFATÓRIA, DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS ESTABELECIDOS PELA LEGISLAÇÃO SUPRACITADA

Método: Qualitativa

Resultado:

Satisfatória.

A documentação apresentada consta de: cópia do comprovante de pagamento da taxa de análise e fichas de produção e controle de qualidade.

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

Nome do Ensaio: ANÁLISE DE ROTULAGEM

Data de Início: 22/03/2018 Data Fim: 22/03/2018

Referência	Valor de Referência
Resolução ANVISA RDC nº 36, de 26/08/2015	SATISFATÓRIA, DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS ESTABELECIDOS PELA LEGISLAÇÃO SUPRACITADA

Método: Qualitativa

Resultado:

Satisfatória

Adequar rigorosamente a **ROTULAGEM** e a **INSTRUÇÃO DE USO** aos critérios estabelecidos na legislação vigente, Resolução RDC nº 36/2015, se aplicável.

ATENÇÃO: Por se tratar de Autoteste, revisar exaustivamente a Instrução de Uso que acompanha o produto.

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

Nome do Ensaio: SENSIBILIDADE

Data de Início: 22/03/2018 Data Fim: 22/03/2018

Referência	Valor de Referência
Resolução ANVISA RDC nº 36, de 26/08/2015	IGUAL A 100%

Método: Quantitativa

Resultado:

Igual a 100%.

Em 145 amostras verdadeiramente positivas, não foi encontrado resultado falso negativo, na amostragem analisada.

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

HARPYA 2.1.2501
 22/03/2018
 Página 2 de 3

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Laudo de Análise 5056.1P.0/2017

Nome do Ensaio: ESPECIFICIDADE

Data de Início: 22/03/2018 Data Fim: 22/03/2018

Referência	Valor de Referência
Resolução ANVISA RDC nº 36, de 26/08/2015	IGUAL A 99,5%

Método: Quantitativa

Resultado:

Igual a 100%.

Em 754 amostras verdadeiramente negativas, não foi encontrado resultado falso positivo, na amostragem analisada.

Conclusão do Ensaio: SATISFATÓRIO

Satisfatória em relação aos ensaios realizados. Este Laudo não pode ser utilizado em publicidade, propaganda ou para fins comerciais. Os resultados do mesmo referem-se exclusivamente à amostra analisada e atendem à modalidade de análise definida neste laudo.

Conclusão: SATISFATÓRIA

Complemento: Foram avaliados os parâmetros de sensibilidade e especificidade do produto em questão frente a soro, plasma humanos e sangue total verdadeiro positivos e negativos para o marcador em pauta, como também frente a painel comercial nacional e painel comercial internacional-HIV-1 - Título Misto- Painel de Desempenho, seguindo rigorosamente a instrução de uso que acompanha o produto.

Na sensibilização da fase sólida do reagente foram utilizados antígenos do HIV.

Em 22/03/2018,

Marisa Coelho Adati

Missão: Chefe do Lab de Sangue e Hemoderivados
 Contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência nacional para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária.

INCQS/FIOCRUZ

Filipe Soares Quirino da Silva

Vice - Diretor Substituto de
 Vigilância Sanitária
 para as questões científicas e
 tecnológicas
 INCQS/FIOCRUZ

HARPYA 2.1.2501
 22/03/2018
 Página 3 de 3

Av. Brasil 4365 Manguinhos 21040-900 Rio de Janeiro RJ Brasil
 Tel.: 55 21 3865 5151 Fax: 55 21 2290 0915 e-mail: incqs@incqs.fiocruz.br

Este laudo não pode ser reproduzido sem autorização do emitente

ANEXO D – PUBLICAÇÃO DO DOU – HIV ALERTA

Diário Oficial da União - Suplemento		Nº 67, segunda-feira, 9 de abril de 2018	
50		ISSN 1677-7042			
FABRICANTE : VALFLUX GROUP, LLC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA VOYCK113F: 1 conector em Y, 1 introdutor de fio guia, 1 dispositivo de torque CLASSE : II 80174300016 80089 - MATERIAL - Cadastro de Conjunto de Materiais de Uso Médico Importado					
VK DRILLER EQUIPAMENTOS ELÉTRICOS LTDA 1.03837-0 Motor Odontológico 25351.129523/2018-15 Motores Elétricos Endodônticos FABRICANTE : VK DRILLER EQUIPAMENTOS ELÉTRICOS LTDA - BRASIL Endo XP Plus Endo Pro Torque Endo Plus CLASSE : II 10383700057 80020 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Família de Equipamentos para saúde Nacional					
VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA 8.01025-1 TIROXINA (T4) 25351.714600/2017-56 FAMÍLIA T4 TIROXINA TOTAL (CLIA) FABRICANTE : SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD - CHINA, REPUBLICA POPULAR T4 Tiroxina Total (CLIA) - T4112: 2 x 100 testes T4 Tiroxina Total (CLIA) - T4111: 2 x 50 testes T4 Tiroxina Total (CLIA) - T4113: 2 x 30 testes Calibradores de T4 Total - T4211: 1x2,0mL de C0; 1x2,0mL de C1; 1x2,0mL de C2. Calibradores de T4 Total - T4212: 1x1,0mL de C0; 1x1,0mL de C1; 1x1,0mL de C2. CLASSE : II 80102512020 8437 - IVD - Cadastro de produtos importados em família					
VGCON EQUIPAMENTOS MÉDICOS LTDA 8.06382-4 Conectores e Conexões 25351.111821/2018-08 Conector Y Myshell Lite FABRICANTE : PEROUSE MEDICAL - FRANÇA Conector Y Myshell Lite - 0210TL: Introdutor de Fio-Guia - 9700HP: Chave de torque - 9700HR CLASSE : II 80638240017 80089 - MATERIAL - Cadastro de Conjunto de Materiais de Uso Médico Importado					
WAMA PRODUTOS PARA LABORATORIO LTDA 1.03100-3 AUTOTESTE PARA ANTICORPOS DO VIRUS DE IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)25351.593099/2017-06 ALERTA FABRICANTE : WAMA PRODUTOS PARA LABORATORIO LTDA - BRASIL COD. 622001ATR: 1 determinação CLASSE : IV 10310030194 8003 - IVD - Registro de produto nacional					
WERFEN MEDICAL LTDA 8.00036-1 Instrumentos para análise de gases sanguíneos, íons ou pH25351.540914/2017-14 GEM Premier 5000 FABRICANTE : INSTRUMENTATION LABORATORY CO. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA Analisador GEM Premier 5000 CLASSE : II 8003610558 8436 - IVD - Cadastro de produto importado					
devant car comercial ltda - epp 8.15911-2 Containers em Geral(Caixas, Bandejas, Cubas, etc)25351.126342/2018-37 Sistema de Container para esterilização Sterisafe FABRICANTE : SAVUNA GMBH - ALEMANHA Duro A3> 21 004-03 - Sterisafe Duro A3 Plus> 21 003 03 - Sterisafe Duro A3> 21 004-03 - Sterisafe Duro A4 Plus> 21 004 03 - Sterisafe Duro A4> 21 006 03 - Sterisafe Duro A6> 21 008 03 - Sterisafe Duro A8> 21 042 03 - Sterisafe Duro E42> 25 004 23-A - Container/ Caixa Aramada A4-30> 25 004 24-A - Container/ Caixa Aramada A4-45> 25 004 26-A - Container/ Caixa Aramada A4-60> 25 004 11-A - Cesto Aramado A4-15> 25 004 13-A - Cesto Aramado A4-30> 25 006 11-A - Cesto Aramado A6-15> 25 006 13-A - Cesto Aramado A6-30> 25 006 23-A - Cesto Aramado A6-30> 25 006 24-A - Cesto Aramado A6-45> 29 003 03 -01 - Sterisafe Duro A3 - Modelo 1> 29 003 03 -03 - Sterisafe Duro A3 - Modelo 2> 29 004 03 -01 - Sterisafe Duro A4> 29 004 +03 -01 - Sterisafe Duro A4 Plus - Modelo 1> 29 006 03 -01 - Sterisafe Duro A6> 29 004 +03 -02 - Sterisafe Duro A4 Plus - Modelo 2> 29 042 03 -02 - Sterisafe Duro E42 - Modelo 2> 29 404+00 -02 - Sterisafe Toolsafe A4> 29 442 00 -02 - Sterisafe Toolsafe E42> CLASSE : I 81591120001 80007 - MATERIAL - Cadastro de Famílias de Material de Uso Médico Importado					
gr med produtos medicos e hospitalares ltda me 8.13820-5 Aparelho de Múltiplo Uso em Estética 25351.153897/2018-51 SMART DERMA PEN FABRICANTE : gr med produtos medicos e hospitalares ltda me - BRASIL SP01 - (M-0001)					
CLASSE : I 81832059001 8057 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Equipamento para Saúde Nacional					
Nº de Processos : 120 Total de Empresas : 83					
RESOLUÇÃO-RE Nº 858, DE 5 DE ABRIL DE 2018 <p>O Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 383, de 8 de março de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:</p> <p>Art. 1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde, na conformidade da relação anexa.</p> <p>Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.</p> <p>LEANDRO RODRIGUES PEREIRA</p> <p>ANEXO</p> <p>NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO NOME TÉCNICO NUMERO DO PROCESSO NOME COMERCIAL LOCAL DE FABRICAÇÃO MODELO(S) DO PRODUTO CLASSE REGISTRO PETIÇÃO(OES)</p> <p>3M DO BRASIL LTDA 8.02849-3 Tampa Seladora Luer 25351.724100/2017-22 3M Curo Stopper Tampa Protetora com Alcool para desinfecção de conexões Luer Fêmea FABRICANTE : 3M Company - 3M Health Care - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA CSA1-270R CSA5-250R CSV1-270R CSV5-250R CLASSE : II 80284930368 8419 - MATERIAL - Retificação de Publicação no D.O.U - Correção pela ANVISA</p> <p>ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA 8.01465-0 FOSFATASE ALCALINA (FAL OU ALP) 25000.000715/99-42 ALKALINE PHOSPHATASE/FOSFATASE ALCALINA FABRICANTE : ABBOTT GMBH & CO. KG - ALEMANHA R1: 5 Frascos x 21 mL / R2: 5 Frascos x 9 mL R1: 10 Frascos x 84 mL / R2: 10 Frascos x 26 mL CLASSE : II 10055310837 8445 - Alteração de produtos cadastrados (classes I ou II)</p> <p>ABBOTT PRODUTOS OTICOS LTDA. 8.01470-6 Lentes Intra-Oculares 25351.327256/2010-10 LENTE INTRAOCULAR (LIO) TECNIS 1 - PÍECE MULTIFOCAL ZMB00 FABRICANTE : ABBOTT MEDICAL OPTICS, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA ZMB00 IOL CLASSE : III 80147060117 8046 - MATERIAL - Inclusão/Alteração de fabricante em registro</p> <p>ALLIAGE S/A INDÚSTRIAS MÉDICO ODONTOLÓGICA 1.01011-3 Aparelho de Ultra-Som 25351.320409/2017-23 EQUIPAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASSOM FABRICANTE : GNATUS EQUIPAMENTOS MEDICO ODONTOLÓGICOS S/A - BRASIL FP102; FP104 CLASSE : II 10069210070 8088 - EQUIPAMENTO - Alteração de Informações de Cadastro Aparelho de Ultra-Som 25351.320506/2017-94 EQUIPAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR ULTRASSOM FABRICANTE : GNATUS EQUIPAMENTOS MEDICO ODONTOLÓGICOS S/A - BRASIL FT202; FT204; FT306; FT308; FT412; FT422. CLASSE : II 10069210072 8088 - EQUIPAMENTO - Alteração de Informações de Cadastro</p> <p>ANGELUS INDÚSTRIA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS S/A 1.03494-5 Dique de Borracha Odontológico 25351.371236/2011-94 HEVEA FABRICANTE : ANGELUS INDÚSTRIA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS S/A - BRASIL COD 371 AMARRILHO ANGELUS EMBALAGEM COM 30 UNIDADES (15 PEQ - 15 GRD), COD 372 AMARRILHO ANGELUS EMBALAGEM COM 120 UNIDADES (60 PEQ - 60 GRD), COD 373 AMARRILHO ANGELUS EMBALAGEM COM 240 UNIDADES (120 PEQ - 120 GRD). COD 365 Hevea Lençol de Borracha 135mmx135mm 26 unidades COD 366 Hevea Lençol de Borracha 135mmx135mm 52 unidades COD 367 Hevea Lençol de Borracha 160mmx160mm 26 unidades COD 368 Hevea Lençol de Borracha 160mmx160mm 36 unidades;</p> <p>COD 369 Hevea Lençol de Borracha 160mmx160mm 52 unidades. CLASSE : I 10349450066 8419 - MATERIAL - Retificação de Publicação no D.O.U - Correção pela ANVISA</p> <p>ARTHREX DO BRASIL IMPORTACAO E COMERCIO DE EQUIPAMENTOS LTDA 8.09785-6 Instrumentos cirúrgicos 25351.112917/2017-09 INSTRUMENTOS REUTILIZÁVEIS PARA ARTROSCOPIA NÃO-CORTANTES NÃO-ARTICULADOS ARTHREX FABRICANTE : ARTHREX INC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA AR-1010 Punctor de Assentamento de Grampo; AR-1973BD Chave Bio-Transfix; AR-9011 Impactor de Aloenxerto Cervical Lunar, 12 mm; AR-9012 Impactor de Aloenxerto Cervical Lunar, 14 mm; AR-9202-09 Impactor de Haste; AR-9202-13 Impactor de Cabeça; AR-9204-13 Impactor, Haste para Fratura Stern, 8-10; AR-9204-14 Impactor, Haste para Fratura, 11-13; AR-9204-18 Impactor, Testes de Fratura; AR-9223 Impactor, Glenóide; AR-6531 Obturador Reutilizável para AR-6530; AR-6536 Obturador Reutilizável para AR-6535; AR-6541 Obturador Reutilizável para AR-6540; AR-6546 Obturador Reutilizável para AR-6545; AR-6549 Obturador Reutilizável para AR-6550; AR-6563 Obturador Reutilizável para AR-6560 & AR-6562; AR-8680 Obturador, Reutilizável, para Junta Pequena; AR-6563F Obturador Reutilizável para AR-6560F; AR-6555 Obturador Canulado, 4 mm, para pino de troca ou bastonete Wissinger; - AR-1224CC Cilindro de Centragem para Trefina de 10 mm; AR-1224CCL Cilindro de Centragem para Trefina de 10 mm, Longo; AR-1226CC Cilindro de Centragem para Trefina de 11 mm; AR-1226CCL Cilindro Longo de Centragem, 11 mm; AR-1227CC Cilindro de Centragem para Trefina de 12 mm; AR-1227CCL Cilindro de Centragem Longo, 12 mm; AR-1229CC Cilindro de Centragem para trefina de 13 mm; AR-1229CCL Cilindro de Centragem Longo; AR-1231CC Cilindro de Centragem para Trefina de 14 mm; AR-1231CCL Cilindro de Centragem Longo; AR-1232CC Cilindro de Centragem para Trefina de 7 mm; AR-1245L Bucha de Guia Paralela, Pinos de 2,4 mm; AR-13304: 1 Corpo de Bucha de Guia Paralela; AR-13304-2 Bucha de Guia Paralela; AR-1809 Guia de Corte para Coleta de Enxerto, Largura de 8,5 mm; AR-1810 Guia de Corte para Coleta de Enxerto, Largura de 9,5 mm; AR-1811 Guia de Corte para Coleta de Enxerto, 10,5 mm de Largura; AR-2285H Cabo para faca de Enxerto Paralela; AR-4161J Guia de Corte de Parafuso, 2,7 mm; AR-4162G guia de broca 2,6 mm / 3,5 mm; AR-4162J Guia de Corte de Parafuso, 3,5 mm; AR-4163G guia de broca 2,4 mm / 4,0 mm; AR-4163J Guia de Corte de Parafuso, 4,0 mm; AR-4164J Guia de Corte de Parafuso, 4,5 mm; AR-9202-03/04 Guia de Ressecção de Cabeça 40-46E/D; AR-9202-05/06 Guia de Ressecção de Cabeça 48-51E/D; AR-1317 Guia para FASTak II, Canulada, 2,8 mm; AR-1313 Guia Canulada FASTak, 2,4 mm; AR-1934R Guia de Deslocamento; AR-1325CG Guia Canulada Bio-FASTak; AR-1909R Guia de Deslocamento, Grande; AR-1949DH Lanceta para Bio-Suture Tak em Artroscoopia do Quadril; AR-2525 Bucha para Guia, Partial ECLIPSE; AR-2502 Guia de Broca PCL; AR-9202-08 Guia para escareador; AR-9204-07 Guia de Medição, Pré-operatória, Suporte para Fraturas; AR-9204-08 Guia de Medição, Intra-operatória, Suporte para Fraturas; AR-9204-17 Guia Rosqueada para AR-9204-09 através de AR-9204-12; AR-9209 Guia com Tripano para Glenóide; AR-5015-06 Guia PCL de Feixe Duplo, 6 mm; AR-5015-07 Guia PCL de Feixe Duplo, 7 mm; AR-5015-08 Guia PCL de Feixe Duplo, 8 mm; AR-5015-09 Guia PCL de Feixe Duplo, 9 mm; AR-5015-10 Guia PCL de Feixe Duplo, 10 mm; AR-5015-11 Guia PCL de Feixe Duplo, 11 mm; AR-5015-12 Guia PCL de Feixe Duplo, 12 mm; AR-1801 Guia de Broca ACL Femoral Transtibial, 7 mm; AR-1803 Guia de Broca ACL Femoral Transtibial, 5 mm; AR-1804 Guia de Broca ACL Femoral Transtibial, 6 mm; AR-1805 Guia de Broca ACL Femoral Transtibial, 8 mm; AR-1806 guia de broca ACL Femoral Transtibial, 4 mm; AR-2323MC Cábula de Metal SwivelLock; AR-1926MC Cábula de Metal PushLock; AR-1326G Guia Curta para Bio-FASTak c/ agulhas e Bio-SutureTak c/ agulhas; AR-1214S Bucha de Broca Canulada, 10 mm; AR-1206S Bucha de Broca Canulada, 6 mm; AR-1207S Bucha de Broca Canulada, 7 mm; AR-1208S Bucha de Broca Canulada, 8 mm; AR-1209S Bucha de Broca Canulada, 9 mm; AR-1215S Bucha de Broca Canulada, 15 mm; AR-1217S Bucha de Broca Canulada, 11 mm; AR-1221S Bucha de Broca Canulada, 12 mm; AR-1776R Bucha para Broca, Guia Tibial Constant; AR-5024GL Guia de Broca para Parafuso de Compressão, Grande; AR-5024GS Guia de Broca para Parafuso de Compressão, Pequena; AR-8930G Guia de Profundidade, 3,0 mm, Sistema de Parafuso Quírxix; AR-8941G Guia de Broca para Parafusos de Metal 3,5/4,0; AR-13220GS Sistema de Placa e Parafuso de Baixo Perfil para guia de broca; AR-13320 guia de broca para HTO; AR-13321 guia de broca para Placas de Titânio HTO; AR-13327 Guia de Travamento para Placas de Titânio HTO; AR-1776 Bucha de Pino-Guia Calibrado para Pinos de 2,4 mm; AR-1881 Bucha de Pino-Guia Calibrado para Pinos de 1,5 mm; AR-1220CCL Cilindro de Centragem para Trefina de 7 mm (Longo); AR-1222CC Cilindro de Centragem para Trefina de 8 mm (longo); AR-1223CC Cilindro de Centragem para Trefina de 9 mm; AR-1223CCL Cilindro de Centragem para Trefina de 9 mm (longo); AR-13306-02 Guia de Corte para Osteotomia; AR-13306-01 Guia de Corte para Osteotomia; AR-13315 Guia de Corte para HTO; AR-1876G Montagem de bucha de Fio-guia, 50; AR-1876 Bucha de Pino-Guia Calibrado para Pinos de 2,4 mm; AR-1776 Bucha de Broca para Guia Tibial Constant para RetroDrill; AR-1778R-24 Bucha de Broca para Guia Femoral Constant, 2,4 mm; AR-1778R-30 Bucha de Broca para Guia Femoral Constant, 3 mm; AR-1876R Bucha de Guia RetroDrill; AR-13323-25 Expansor de Osteotomia,</p>					

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 1010201804090050

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.