

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

**JOAQUIM BATISTA FERREIRA FILHO**

**SOROPREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS EM  
POPULAÇÃO ADULTA ATENDIDA NAS UNIDADES DE SAÚDE NO  
MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES.**

VITÓRIA

2012

JOAQUIM BATISTA FERREIRA FILHO

**SOROPREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS EM  
POPULAÇÃO ADULTA ATENDIDA NAS UNIDADES DE SAÚDE NO  
MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

**Orientador: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira**

**Coorientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angélica Espinosa Miranda**

VITÓRIA

2012

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

F383s Ferreira Filho, Joaquim Batista, 1968-  
Soroprevalência e fatores associados à sífilis em população adulta  
atendida nas unidades de saúde no município de Vitória-ES / Joaquim  
Batista Ferreira Filho. – 2012.  
89 f. : il.

Orientador: Fausto Edmundo Lima Pereira.  
Coorientadora: Angélica Espinosa Barbosa Miranda.  
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade  
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Estudos soropidemiológicos. 2. Sífilis. 3. Sorologia. 4. Saúde  
pública. I. Pereira, Fausto Edmundo Lima. II. Miranda, Angélica  
Espinosa Barbosa. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro  
de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

---



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

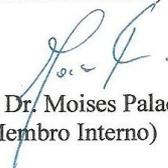
PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

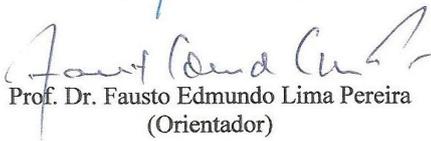
O mestrando JOAQUIM BATISTA FERREIRA FILHO apresentou a dissertação intitulada “SOROPREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À SÍFILIS EM POPULAÇÃO ADULTA ATENDIDA NAS UNIDADES DE SAÚDE NO MUNICÍPIO DE VITÓRIA-ES” em sessão pública, no dia 16 de agosto de 2012, como requisito final para obtenção do título de **Mestre em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu (X) **aprovar** ( ) **reprovar** a dissertação para habilitar o farmacêutico JOAQUIM BATISTA FERREIRA FILHO a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 16 de agosto de 2012

  
Prof. Dra. Valéria Saraceni  
(Membro Externo)

  
Prof. Dr. Moises Palaci  
(Membro Interno)

  
Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira  
(Orientador)

  
Prof. Dra. Angelica Espinosa Barbosa Miranda  
(Coorientadora)

A minha Mãe Iracilda Maria e ao amigo e Prof. Paulo Leal.

*“Mesmo as noites totalmente sem estrelas podem anunciar a  
aurora de uma grande realizaçãõ”*

Martin Luther King

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pelo dom da vida e pela Sua imensa graça que me permitiu chegar até este momento.

Agradeço a minha mãe e meu pai (*in memoriam*), que me ensinaram sobre dignidade, lealdade, por me encorajarem e incentivarem a continuar na jornada e que nunca pouparam esforços para investir nos meus estudos.

Ao meu orientador, Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira pela confiança, pelo exemplo que desde o início de nosso trabalho foram determinantes para sua construção e por contribuir para tornar real um sonho acalentado de há muito. Minha gratidão.

A Dra Angélica Espinosa Barbosa Miranda pela dedicação, pelo carinho, estímulo e a valiosa orientação na condução deste trabalho. Sua contribuição foi essencial.

.

Aos queridos amigos Maria do Perpetuo Socorro Orletti, Robson Detman e Edenize Navarro pelo apoio, pela disposição incansável na realização dos ensaios. Sou imensamente grato pela valiosa contribuição.

Ao Edivaldo Neves Ribeiro pela colaboração na realização dos testes de VDRL.

À Danielli Orletti e Romer Braga pela colaboração na coleta das amostras e aplicação dos questionários.

Aos amigos Maria Emília Aracema, Paulo Leal e Rita Lecco pelo carinho, apoio e pelo conforto da palavra amiga.

Aos coordenadores do serviço de Patologia Clínica/HUCAM Marco Antônio Borsoi e Fernando Jose Souza e aos colegas do Laboratório de Imunologia em especial Geannie Speroto e Elze Vidal, que entenderam, apoiaram e suportaram com firmeza as ausências dos dias de aula.

À coordenadora geral, Regina Terrão e aos colegas do LACEN-ES pelo apoio, compreensão e incentivo.

À Zilma Rios do Centro de Estudos do Hospital Universitário (HUCAM) pelo incentivo e apoio constantes.

Ao Dr. Reynaldo Dietze, Dr. Moisés Palaci e Dr. Rodrigo Rodrigues do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) pela doação dos testes sorológicos (Testes Rápidos e de ELISA IgG).

Aos professores, funcionários, colaboradores do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e do Núcleo de Doenças Infecciosas/UFES pela cooperação e empenho em proporcionar o melhor.

À Roseane Correa Custódio do Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI) cuja gentileza e dedicação foram marcantes e exemplo a ser seguido.

Ao Andriago Santos do Núcleo de Doenças Infecciosas pelo incansável empenho no processo de aquisição dos testes de ELISA.

À Secretaria Municipal de Saúde de Vitória, que abriu suas portas e não mediu esforços para que este trabalho se concretizasse. Agradeço a todos pela contribuição e apoio, em especial, aos diretores e servidores das Unidades Municipais de Saúde pelo apoio.

A todos os pacientes pela valiosa contribuição para realização deste estudo. Sem vocês não seria possível.

Aos colegas do mestrado, em especial a Cristiane, Fabíola, Renata, Roberta pelo companheirismo durante as aulas e estudos. Minha gratidão.

Esta dissertação é fruto da valiosa contribuição de muitas pessoas e aqui cabe o justo registro da colaboração de cada um vocês. A todos minha gratidão.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DFA-TP - Direct Fluorescent-Antibody testing for *T. pallidum*

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

EIA – Enzime Immunoassay

FTA-ABS – Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HSH – Homens que Fazem Sexo com Homens

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MHA-Tp - Microhemagglutination *Treponema pallidum*

MS - Ministério da Saúde

NDI – Núcleo de Doenças Infeciosas

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Polimerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)

RPR – Rapid Plasm Reagin

SC – Sífilis Congênita

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TPHA - Hemaglutinação de anticorpos para *T.pallidum*

TP-PA – *Trepomema pallidum* Passive Particle Agglutination

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

WHO- World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	História natural da sífilis não tratada em pacientes imunocompetentes .....	30
<b>Figura 2</b>	Curso Clínico da sífilis não tratada e perfil sorológico.....	38
<b>Figura 3</b>	Dispositivo do Teste Imunocromatográfico (Teste Rápido) e interpretação do resultado.....	49
<b>Figura 4</b>	Esquema da Reação de ELISA.....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição do número de indivíduos estudados por Região de Saúde. Município de Vitória, Espírito Santo, 2010 .....	52
<b>Tabela 2</b>	Resultados dos testes sorológicos para o diagnóstico de sífilis realizados em 1502 adultos residentes no Município de Vitória-ES..	53
<b>Tabela 3</b>	Principais características sociodemográficas dos 13 adultos residentes no Município de Vitória, nos quais foi detectado sífilis por VDRL com título igual ou maior do que 1:8, confirmado por teste treponêmico e dos 1489 que tiveram VDRL negativo ou com títulos inferiores a 1:8.....	54
<b>Tabela 4</b>	Comparação dos resultados dos testes treponêmicos de acordo resultado do VDRL .....	55
<b>Tabela 5</b>	Comparação entre os resultados dos testes treponêmicos.....	55
<b>Tabela 6</b>	Análise da relação entre dados comportamentais e a presença de sífilis em 1502 adultos residentes no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010. (N=1502).....	56
<b>Tabela 7</b>	Análise multivariada de fatores associados com sífilis em população atendida no Município de Vitória, Espírito Santo, 2010...	57

## RESUMO

**Introdução:** Existem poucos estudos em amostras populacionais sobre a prevalência da sífilis no Brasil. **Objetivos:** Determinar a soroprevalência de sífilis e identificar fatores associados à infecção em pacientes adultos atendidos nas unidades das seis regiões de saúde do Município de Vitória, Estado do Espírito Santo. **Métodos:** Estudo transversal realizado entre setembro de 2010 e dezembro de 2011. Foram realizados VDRL e dois testes treponêmicos (teste imunocromatográfico e ELISA IgG) em 1502 pessoas. Foram coletados dados demográficos, história pregressa de DST e dados comportamentais. Foram considerados como sífilis os casos com VDRL com títulos iguais ou maiores que 1:8, confirmados por um teste treponêmico. **Resultados:** Dos 1502 incluídos no estudo, 47% eram homens e 53%, mulheres. A média da idade foi  $41,63 \pm 14,57$  anos. A prevalência de sífilis foi de 0,9% (IC 95% 0,4% – 1,3%). Análise multivariada mostrou associação significativa da sífilis com comportamento homo ou bissexual [OR 6,80 IC95% 1,00-46,20], história prévia de DST [OR 16,30 IC95% 3,61-73,41], tatuagem [OR 6,21 IC95% 1,49-25,84] e uso de cocaína [OR 6,80 IC95% 1,15-40,30]. A prevalência de um teste treponêmico positivo foi de 10,4% (IC95% 8,9%-11,9%), dos quais, 27 tiveram VDRL positivo com títulos abaixo de 1:8. **Conclusão:** A soroprevalência de sífilis na população estudada foi de 0,9% [IC 95% 0,4-1,3], semelhante à observada em outras amostras estudadas no Brasil, confirmando os principais fatores de risco associados; a alta prevalência nos testes treponêmicos positivos pode ser devida a cicatriz sorológica de infecção curada, mas pode também estar associada a casos de sífilis primária ou tardia, não detectados pelo VDRL.

**Palavras-chave:** Sífilis; Sorologia; Prevalência.

## ABSTRACT

**Background:** There are few studies in population samples on the prevalence of syphilis in Brazil. **Objectives:** To determine the seroprevalence of syphilis and to identify factors associated with infection in adult patients treated in units of six health regions of the city of Vitória, Espírito Santo. **Methods:** Cross-sectional study between September 2010 and December 2011. VDRL and two treponemal tests (immunochromatographic test and IgG ELISA) were performed in 1502 subjects. Demographic data, history of STD and behavioral data were collected for each person. Cases with VDRL 1:8 or above, confirmed by a treponemal test were considered as syphilis. **Results:** Of 1502 enrolled, 47% were men and 53% women. The mean age was  $41.63 \pm 14.57$  years. The prevalence of syphilis was 0.9% (95% CI: 0.4% - 1.3%). Multivariate analysis showed significant association of syphilis with homosexual or bisexual behavior [OR 6.80 95% CI 1.00 to 46.20], history of STD [OR 16.30 95% CI 3.61 to 73.41], use tattooing [OR 6.21 95% CI 1.49 to 25.84] and cocaine use [OR 6.80 95% CI 1.15 to 40.30]. The prevalence of a positive treponemal test was 10.4% (CI 95% 8.9%-11.9), of which 27 had VDRL positive test with titers less than 1:8. **Conclusion:** The seroprevalence of syphilis in the studied population is similar to that observed in other samples studied in Brazil and confirmed the main associated risk factors. The high prevalence of treponemal positive tests may be due to serological scar of cured previous infections, but can also be associated with cases of primary or late syphilis, not detected by the VDRL.

Keywords: Syphilis, Serology, Prevalence

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	19
2.1 Histórico .....	19
2.2 O Agente Etiológico.....	21
2.3 Transmissão.....	22
2.4 Epidemiologia.....	23
2.4.1 Sífilis Adquirida.....	23
2.4.2 Sífilis congênita .....	27
2.4.3 Coinfecção: Sífilis-HIV.....	28
2.5 Quadro Clínico .....	29
2.5.1 Sífilis Adquirida.....	29
2.5.2 Sífilis Congênita .....	33
2.6 Diagnóstico Laboratorial.....	34
2.7 Tratamento .....	40
2.8 Prevenção e Controle.....	42
3. OBJETIVOS .....	44
4 . PACIENTES E MÉTODOS.....	45
4.1 Delineamento do Estudo .....	45
4.2 População do estudo.....	45
4.3 Local do estudo e cálculo do tamanho da amostra .....	45
4.4 Seleção das amostras .....	46
4.5 Coleta de dados .....	46
4.6 Coleta, transporte e conservação das amostras .....	47
4.7 Descrição das técnicas laboratoriais utilizadas .....	47
4.7.1. VDRL.....	47

4.7.1.1 Teste qualitativo .....	47
4.7.1.2 VDRL semiquantitativo .....	48
4.7.2 Teste Imunocromatográfico (Teste Rápido).....	48
4.7.3 ELISA – IgG .....	49
4.8 Análise Estatística .....	50
4.9 Considerações éticas .....	51
5. RESULTADOS .....	52
6. DISCUSSÃO .....	58
7. CONCLUSÕES .....	64
8 REFERÊNCIAS.....	65
ANEXOS .....	83

## 1. INTRODUÇÃO

A sífilis, também chamada de lues, palavra latina que significa praga, pestilência, é uma doença infecciosa que remonta ao século XV e, apesar de seu agente etiológico ter sido descrito há mais de 100 anos, continua sendo um desafio e grande problema global de saúde pública. Causada por uma espiroqueta, o *Treponema pallidum*, a sífilis é uma doença sexualmente transmissível (DST) que, de acordo a Organização mundial de Saúde (OMS), atinge, anualmente, mais de 12 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) estima que 10 milhões de novos casos de DST curáveis ocorram a cada ano (Brasil, 2006). Para a sífilis a estimativa da OMS é de que sejam registrados no país, anualmente, 937.000 casos na população sexualmente ativa (Brasil, acesso em 24 jan 2012). Se se considerar que a determinação da real magnitude do problema é dificultada pela incapacidade das notificações refletirem sem distorções a realidade, pode-se ter ideia do impacto desse agravo na saúde da população (CODES et al, 2006).

Nesse sentido, conhecer a prevalência de sífilis é uma ferramenta importante para a vigilância desta DST, possibilitando obter informações para formular políticas públicas de saúde, tanto no planejamento e implementação de programas e ações adequadas de prevenção, controle e assistência (INAGAKI et al, 2009; MIRANDA et al, 2008). Estudos de prevalência de sífilis com amostras representativas nacionais têm sido realizados em grupos populacionais específicos. Dentre esses o MS conduziu, entre os anos de 2004 e 2005, um estudo multicêntrico sobre a prevalência de DST entre gestantes, homens trabalhadores em indústrias e pacientes que procuraram clínicas de DST, em seis capitais brasileiras. As taxas de prevalência de sífilis encontradas variaram de 1,9% nos trabalhadores da indústria, 2,6% entre as gestantes, e entre os homens e as mulheres que procuram clínicas de DST foram encontradas taxas de 3,3% e 3,4, respectivamente (Brasil, 2008).

Estudo de abrangência nacional realizado entre conscritos do Exército Brasileiro encontrou uma taxa superior a 15% na frequência daqueles que relataram ter apresentado algum problema relacionado às DST, com prevalência de sífilis de

0,85% (SZWARCOWALD et al, 2005). Posteriormente, Ribeiro et al (2012), estudando esse mesmo grupo populacional encontraram uma prevalência nacional de sífilis de 0,53%.

Outros estudos brasileiros para estimar a prevalência de sífilis têm encontrado taxas distintas de acordo o grupo estudado. Miranda et al (2009) encontraram taxa de 0,4% entre parturientes atendidas nas maternidades públicas de Vitória. Nesta cidade foi encontrada, ainda, uma taxa de 1,2% em mulheres jovens (MIRANDA et al, 2008). Entre gestantes, no Estado de Sergipe, a soroprevalência foi de 0,9% (INAGAKI et al, 2009); e de 1,6% nas gestantes do norte do Estado do Paraná (REICHE et al, 2000).

Baseado em evidências de que pacientes com doença mental têm elevada prevalência de DST, Guimarães et al (2008), em estudo multicêntrico nesse grupo, encontraram 1,2% de soroprevalência de sífilis.

Por serem poucos os estudos de base populacional em nosso meio e para contribuir com geração de novos dados, este estudo foi planejado para investigar a soroprevalência e os fatores de risco associados à sífilis em uma amostra representativa da população adulta residente em Vitória.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Histórico

Os estudos sobre a origem da sífilis são controversos. Existem diferentes hipóteses para explicá-la. Duas dessas estão relacionadas a questões européias: se a sífilis era uma doença do Novo Mundo, e trazida para a Europa por Colombo (teoria Colombiana), ou se se tratava de uma mutação de outra treponematose já existente no continente antes de 1492 (teoria pré-Colombiana). Uma terceira hipótese sugere que a sífilis fora transportada do Velho para o Novo Mundo (ROTHSCHILD, 2005).

Segundo a teoria Colombiana a sífilis era endêmica no Novo Mundo, na região conhecida hoje como Haiti e República Dominicana sendo, então, adquirida e trazida à Europa durante as viagens expedicionárias de Colombo e sua tripulação. Tal teoria é suportada pela ocorrência em Nápoles da primeira epidemia registrada em 1494, um ano após o retorno de Colombo do Novo Mundo (FENTON et al 2008), e pelo reconhecimento de lesões características de sífilis em esqueletos de nativos americanos (ROTHSCHILD, 2005; ROSE, 1997). A partir do final do século XV e início do século XVI, a Europa viveu epidemias de sífilis que atingiram a Alemanha, a Suíça, a Inglaterra e a Holanda alcançando, ainda, países da Ásia como a Índia, a China e o Japão. Naquele momento, a epidemia de sífilis era conhecida como *greatpox* (SEFTON, 2001).

Contrariamente ao que propunha a teoria Colombiana, a teoria pré-Colombiana sustentava a ideia de que a sífilis era originária da África e introduzida na Europa anteriormente à viagem de Colombo (SINGH & ROMANOWSKI, 1999). De acordo com essa última teoria, a sífilis já existia no continente europeu e teria sido diagnosticada, erroneamente, como hanseníase (lepra venérea) em virtude de alguns relatos dos séculos XIII e XIV que faziam referência a essa doença de transmissão sexual e congênita, e pela presença de lesões treponêmicas em esqueletos encontrados em sítios arqueológicos da Europa (TALHARI & CORTES, 2009).

Os primeiros nomes para sífilis incluíam *Great Pox*, *lues venereum* ou, ainda, mal francês, mal espanhol, mal italiano, dentre outros. Essas denominações refletiam o espírito beligerante do momento sociopolítico da Europa, atribuindo à doença sempre a adjetivação que identificava outro povo ou nação (AVELEIRA & BOTTINO, 2006; ORIEL, 1994). Esses nomes foram empregados até que a designação de sífilis consolidou-se como principal.

O nome *sífilis* acredita-se ter sido cunhado pela primeira vez, em 1530, por Hieronymos Fracastorius. É originário do poema *Syphilis Sive Morbus Gallicus*, de sua autoria, que descreve um pastor chamado Syphilus que contraiu uma doença repulsiva como pena por ter blasfemado contra o deus sol. Nesse poema, a enfermidade que acometeu o pastor é chamada de sífilis (SINGH & ROMANOWSKI, 1999; ROTHSCHILD, 2005).

Em março de 1905, o zoólogo alemão Fritz Schaudinn e o dermatologista de mesma nacionalidade, Paul Erich Hoffman demonstraram em esfregaços de fluidos de lesões de indivíduos com sífilis secundária, corados pelo método de Giemsa, espiroquetas que denominaram de *Spirochaetta pallida*, em virtude de apresentarem pouca afinidade pelos corantes, sendo mais tarde denominada de *Treponema pallidum*. Estava, dessa forma, demonstrada a associação entre esta bactéria e a sífilis. Um ano mais tarde, o bacteriologista alemão August von Wassermann desenvolveu o primeiro teste sorológico, uma reação de fixação do complemento, para detecção de anticorpos, conhecida como teste de Wassermann (SCHAUDINN & HOFFMAN, 1905 apud SINGH & ROMANOWSKI, 1999; BIALYNICKI-BIRULA, 2008).

Em 1999, um grupo de médicos canadenses encontrou uma doença de ocorrência restrita a uma tribo isolada, numa floresta na Guiana. De acordo os pesquisadores a doença era causada por uma forma de *Treponema* cuja análise de variações do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) revelou ser um tipo de protosífilis, sugerindo que a referida doença fora trazida para o Novo Mundo pelos primeiros imigrantes, há 12.000 anos (ZIMMER, 2008).

## 2.2 O Agente Etiológico

A sífilis é causada por uma espiroqueta que tem tropismo por vários órgãos e tecidos causando um amplo espectro de manifestações clínicas (FICARRA & CARLOS, 2009). É chamado de *Treponema* em virtude de sua semelhança a um fio torcido, e *pallidum* devido a sua reduzida afinidade pelos corantes, tomando coloração mais pálida do que outras bactérias (QUETEL, 1990).

O *Treponema pallidum* é um membro da ordem *Spirochaetales*, família *Spirochaetaceae*, e do gênero *Treponema* no qual estão incluídos quatro patógenos humanos, morfológica e sorologicamente indistinguíveis, com homologia no DNA superior a 95% (SEÑA et al, 2010) e, pelo menos, seis espécies não patogênicas para o homem (NORRIS & LARSEN, 1995).

As espécies patogênicas são: o *Treponema pallidum* subespécie *endemicum*, responsável pela sífilis endêmica (também conhecida como bejel), *Treponema pallidum* subespécie *pertenue* causador da boubá, *Treponema pallidum* subespécie *carateum*, agente etiológico da pinta e o *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* que causa a sífilis (NORRIS & LARSEN, 1995).

Adequadamente chamado de organismo invisível, o *T. pallidum* tem forma de espiral com 10 a 20 voltas, com cerca de 5 a 20µm de comprimento e, apenas, 0,1 a 0,2µm de espessura e, pela pequena diferença de densidade entre o corpo e a parede da bactéria, sua visualização à microscopia óptica comum é ineficaz e, por esta razão, para esse fim, é empregada, na prática clínica, a microscopia de campo escuro (NORRIS & LARSEN, 1995; SEÑA et al, 2010; CREIGHTON, 1990, acesso em 05 maio 2012). Possui uma membrana externa com poucas proteínas integrais que minimiza o número de alvos a serem reconhecidos pelo sistema imune do hospedeiro e, segundo evidências recentes, graças à variação antigênica dessas proteínas, provê ao *T. pallidum* capacidade inata de evadir-se da resposta imune (HO & LUKEHART, 2011; SEÑA et al, 2010; FICARRA & CARLOS, 2009; COX et al, 1992). Apresenta ainda flagelos que se iniciam em sua extremidade distal e que possibilitam sua motilidade característica em saca-rolha (NORRIS & LARSEN, 1995).

O *T. pallidum* é patógeno exclusivo do homem, não possui reservatório animal, microaerófilo, ainda não cultivado *in vitro*, com tempo de geração lenta, dividindo-se transversalmente a cada 30 horas (SING & ROMANOWSKI, 1999; AZULAY & AZULAY, 2004). Possui um genoma relativamente pequeno que consiste de um cromossoma circular de 1.138.006 pares de base com 1041 ORF (Open Reading Frame), sugerindo capacidade limitada de biossíntese e dependência do hospedeiro para completar algumas de suas necessidades metabólicas (FRASER et al, 1998).

Muito que se conhece atualmente das características do *T. pallidum* é oriundo da cepa *Nichols* isolada em 1912 de líquido cefalorraquidiano e mantida, desde então, através de passagens seriadas em testículos de coelho (NORRIS & LARSEN, 1995).

### **2.3 Transmissão**

A principal forma de transmissão da sífilis adquirida, e de grande importância epidemiológica, ocorre de pessoa a pessoa através do contato sexual. A transmissão se dá, provavelmente, pela inoculação da bactéria em pequenas escoriações originadas durante o ato sexual (GOH, 2005). O contato com as lesões (cancro duro e lesões secundárias) é responsável por 95% dos casos de sífilis (AVELLEIRA & BOTTINO, 2006). A probabilidade de transmissão por parceiro sexual, segundo alguns estudos prospectivos, situava-se na faixa entre 9 e 63%; entretanto, devido às limitações desses estudos, o risco de transmissão foi estimado em 60%, especialmente, nos estágios primário e secundário (GARNETT et al, 1997).

Diferentemente de outras DST, o *T. pallidum* é facilmente transmitido pelo sexo oral, beijo e contato próximo com a lesão infectada (KENT & ROMANELLI, 2008; HOOK & MARRA, 1992). Não obstante todos serem susceptíveis à sífilis, a probabilidade de um indivíduo exposto desenvolver a doença é de, aproximadamente, 30% a 50% (SARACENI, 2005; HOOK & MARRA, 1992).

A sífilis pode também ser verticalmente transmitida de uma mãe infectada e sem tratamento adequado para o feto através da passagem transplacentária de treponemas, ou pelo contato direto do recém-nascido com as lesões genitais ativas

durante sua passagem pelo canal vaginal no momento do parto (FIUMARA, 1975; BRASIL, 2005). A maior probabilidade de o feto ser acometido ocorre quando a mãe encontra-se nas fases primária ou secundária da infecção (70 – 100%), seguida das fases latente recente (40%) e terciária (10%) (FIUMARA, 1975; DOROSCHENKO et al, 2006)

Outras rotas de transmissão possíveis, porém raras, e de menor importância epidemiológica, incluem a transfusão sanguínea e de seus derivados, contato de profissionais de saúde com lesões mucocutâneas ricas em treponemas, inoculação direta acidental, transplante de órgãos sólidos (FRANCO et al, 2007; KENT & ROMANELLI, 2008; FENTON et al, 2008; CORTES et al. 2006). O compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas injetáveis parece não desempenhar significativo papel na transmissão da sífilis (JOSE et al, 1993 apud SINGH & ROMANOWSKY, 1999). Entretanto, Loza e colaboradores (2010) encontraram uma estreita associação entre sífilis e uso de drogas injetáveis em mulheres profissionais do sexo em duas cidades do México.

## **2.4 Epidemiologia**

### **2.4.1 Sífilis Adquirida**

As doenças sexualmente transmissíveis estão entre as causas mais comuns de doenças no mundo. Entre elas a sífilis que, apesar da existência de testes diagnósticos simples, tratamento eficaz e barato, e medidas de prevenção efetivas, permanece como um agravo que acomete milhões de pessoas em todo o mundo com importante impacto na saúde pública, pela amplificação de suas consequências (ADLER, 2004).

A real dimensão das DST no mundo não é bem conhecida, tendo em vista a falta de sistemas de controle e notificação efetivos em vários países. A OMS estima um total de 340 milhões de novos casos de DST curáveis em adultos por ano, especialmente no sul e sudeste asiático e África Subsaariana. Para a sífilis é estimada incidência

anual de 12,2 milhões de casos, sendo que a maioria desses ocorre nos países em desenvolvimento (WHO, 2001; WHO, 2007).

A partir da introdução do tratamento com penicilina, no final da década de 40, foi observada uma significativa redução da incidência de sífilis. Nos Estados Unidos a incidência declinou de 66,4 para 3,9 casos por 100.000 habitantes em 1956 devido à disponibilidade da penicilina, mudanças de comportamento sexual e ações de saúde pública (NAKASHIMA et al, 1996). De 1990 a 2000, as taxas de sífilis primária e secundária diminuíram 89,7% nos Estados Unidos (CDC, 2010; BROWN & FRANK, 2003).

A instituição de programas de controle e eliminação da sífilis como os estabelecidos na China, em 1956, e nos Estados Unidos, em 1990, logrou êxito na redução dos índices de infecção aos seus mais baixos níveis. Na China, dados de 1964 demonstraram uma virtual erradicação das DST, enquanto nos Estados Unidos foi reportada em 2000, uma incidência de 2,1 casos por 100.000 habitantes (LIN et al, 2006; CDC, 2007).

No entanto, esse cenário tem mudado com o ressurgimento da doença nos Estados Unidos, na China e em vários outros países como: Canadá, Inglaterra, França, Espanha, Irlanda, Rússia e no leste europeu (FICARRA & CARLOS, 2009). Nos Estados Unidos, o ressurgimento e o aumento dos casos de sífilis primária e secundária começaram no final de 2000, e permaneceram inalterados nos anos subsequentes (CDC, 2005). A partir de então, tem se observado aumento nos casos entre homens que fazem sexo com homens (HSH), associado a altas taxas de coinfeção com o HIV e com comportamento sexual de risco (CDC 2002 acesso em 05 mar 2012; CHEN et al, 2002), tornando-se um importante grupo na epidemiologia da sífilis (FENTON & IMRIE, 2005).

Ainda nos Estados Unidos, em 2004 houve um aumento de 11,2% nos casos de sífilis primária e secundária, em relação ao número de casos reportados no ano anterior (CDC, 2005). Entre 2009 e 2010 o número total de casos de sífilis (todos os estágios clínicos, inclusive SC) aumentou 2,2%, principalmente entre os homens (aumentando de 3,9/100.000 habitantes, em 2001, para 7,9 em 2010) (CDC, 2010).

Atualmente, nos Estados Unidos, de 50 a 60% dos novos casos de sífilis ocorrem em HSH, e estão fortemente associados à coinfeção com o HIV e ao comportamento sexual demonstrando, mais uma vez, a importância desse grupo populacional na transmissão da sífilis (BUCHAZ et al, 2005; BISSESSOR et al, 2009; CDC, 2005).

Lin et al (2006), em uma revisão sistemática de estudos de soroprevalência de sífilis na China demonstraram que entre os diferentes grupos populacionais estudados a infecção está aumentando, tanto nos grupos de baixo risco como nos de alto risco, com taxas de prevalência mais elevadas nos grupos de risco (usuários de drogas, reclusos do sistema penitenciário e HSH), especialmente nos HSH e usuários de drogas.

Entre os países do norte e do oeste europeu, incluindo a Dinamarca, a Inglaterra, a Irlanda, a Bélgica, a Alemanha, a França e a Holanda tem se verificado um grande aumento na notificação de casos de sífilis no período entre 1996 e 2002 (FENTON et al, 2008; FENTON & LOWNDES, 2004). Atualmente, a sífilis nos Estados Unidos e oeste da Europa é caracterizada por baixo de nível de endemicidade, com concentração entre subgrupos populacionais que relatam altas taxas de troca de parceiro, pobre acesso aos serviços de saúde ou baixo nível socioeconômico (FENTON et al, 2008). Nos trópicos, os dados de prevalência mostram que a sífilis, conforme a região, é a segunda ou terceira causa de úlcera genital (GOH, 2005).

No Brasil, assim como em outros países, a sífilis em adultos e recém-nascidos permanece como um problema de saúde pública com prevalência elevada, estimada em 1 milhão de casos (PASSOS et al, 2001). Até 2010, quando não figurava como agravo de notificação compulsória, os estudos epidemiológicos eram realizados em serviços especializados em DST, ou em grupos populacionais como conscritos no exército, dentre outros (CODES et al, 2006; BRASIL, 2005 acesso em 25 fev 2012). Em 2003 foram estimados 843.300 casos de sífilis (AVELLEIRA & BOTTINO, 2006). Através da Portaria nº 2.472, de 31 de agosto de 2010 (BRASIL, 2010), a sífilis adquirida foi incluída na relação de agravos de notificação compulsória com uma estimativa, segundo a OMS, de 937.000 casos anuais, considerada a terceira DST mais frequente no Brasil (BRASIL, acesso 24 jan 2012).

Estudos sobre a frequência de sífilis em diferentes grupos populacionais e em diferentes regiões geográficas mostram uma ampla variação de soroprevalência. Estudos de soroprevalência entre mulheres grávidas encontraram valores de 0,02% no norte da Europa a 18% em alguns países africanos, onde as DST não são adequadamente controladas (GENÇER & LEDGER, 2000). Triagens sorológicas em clínicas de pré-natal encontraram taxas similares em Vitória, no Brasil, e Nairobi, no Kenia (MIRANDA et al, 2001). No entanto, deve-se considerar que a comparação de taxas de prevalência, ou incidência, pode não ser fácil em virtude das diferenças nos sistemas de vigilância, na definição de caso ou, ainda na exigência de sua notificação, adotadas pelos países.

Como outras DST a epidemiologia da sífilis é influenciada por uma complexa combinação de fatores, incluindo aspectos comportamentais, demográficos, acesso a serviços de saúde e fatores socioeconômicos e culturais das populações afetadas (NAKASHIMA et al, 1996).

Entre os fatores associados ao aumento da prevalência desse agravo está a mudança no comportamento sexual com diminuição da prática de sexo seguro, pela falsa sensação de segurança, com o advento da terapia antirretroviral para o HIV, a promiscuidade sexual promovida pelas formas tradicionais (boates, saunas, etc) e contemporâneas de interação social, com a busca de novos parceiros através de chats na internet que contribuem para a disseminação da infecção (FENTON et al, 2008; KLAUSNER, 2000).

Associa-se ainda o uso de drogas injetáveis, da cocaína e das drogas do chamado “uso recreativo”, como as metanfetaminas e o álcool, a migração, o nível educacional, a pobreza, a redução na efetividade de programas de prevenção e controle de DST, e a falta de acesso aos serviços de saúde. (FICARRA & CARLOS, 2009; FENTON et al, 2008; LIN et al, 2006; PETERMAN et al, 2005; ROLFS et al, 1990).

#### 2.4.2 Sífilis congênita

Em todo o mundo, de 12 milhões de pessoas infectadas com sífilis a cada ano, dois milhões são mulheres grávidas. A OMS estima que a sífilis materna seja responsável por 713.600 a 1.575.000 de casos de sífilis congênita (SC) bem como de suas repercussões, aborto, baixo peso ao nascer, natimorto (SIMMS & BROUTET, 2008). Dados de programas de pré-natal e maternidades revelaram soroprevalência elevada, especialmente entre países africanos (TEMMERMAN et al, 2000; AZEZE et al, 1995).

A SC é um agravo de notificação compulsória desde 1986, através da Portaria nº 542 de 22/12/1986 (BRASIL, 1986) com compromisso internacional de eliminação. Contudo, essa é uma meta de difícil alcance pois, apesar de incremento do número de casos notificados nos últimos anos, o subdiagnóstico e a subnotificação ainda são elevados. No período de 1998 a 2003 foi registrada uma incidência média de 1,15/1.000 nascidos vivos, com maiores coeficientes encontrados na região sudeste, principalmente nos Estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo. Esse dado, entretanto, pode refletir muito mais a qualidade na detecção e notificação de casos do que uma condição insatisfatória em relação a outros estados (BRASIL, acesso 25 jan 2012).

Anualmente, três milhões de mulheres dão a luz no Brasil. Estimativas em diferentes localidades do país apontavam prevalência de sífilis em gestantes variando de 1,5 a 11,5%, o que evidencia a elevada magnitude do problema (BRASIL, 1993).

Dados de 2004 indicavam prevalência de sífilis em 1,6% das mulheres no momento do parto e admitindo uma taxa de transmissão vertical de 25%, isto representa, aproximadamente, 49 mil gestantes e 12 mil nascidos vivos com sífilis. A incidência de sífilis em parturientes é quatro vezes maior que a da infecção pelo HIV (BRASIL, acesso em 25 jan 2012). Tendo em vista a disponibilidade de diagnóstico e tratamento baratos e eficazes, a SC pode ser um bom indicador da qualidade da assistência e, assim, a detecção de casos evidenciaria falhas evidentes na assistência pré-natal, bem como nos programas de controle de DST (DOMINGUES, 1998).

### 2.4.3 Coinfecção: Sífilis-HIV

Estudos epidemiológicos têm mostrado a associação entre DST e a infecção pelo HIV, e que a presença de uma DST não tratada pode aumentar o risco de adquirir e transmitir a infecção por esse vírus (LIMA & VIANA, 2009; RAMOS et al, 1999 & GILSON et al, 1997). Nesse contexto, não é surpreendente que a sífilis e o HIV, que compartilham a mesma forma de transmissão e fatores de risco para sua aquisição, possam coinfetar a mesma pessoa (ZELLAN & AUGENBRAUM, 2004; LYNN & LIGHTMAN, 2004).

Com a emergência do HIV, a importância da sífilis como problema de saúde pública foi amplificada. A interação entre a infecção pelo HIV e a sífilis tem sido bem estudada, não apenas pelo seu impacto na evolução clínica, diagnóstico e resposta terapêutica mas, especialmente, pela influência que exerce sobre a epidemiologia dessa DST.

Existem evidências que demonstram que a sífilis pode aumentar a transmissão do HIV (GREENBLATT et al, 1988; FLEMING & WASSERHEIT, 1999). O rompimento da barreira natural do epitélio da mucosa, ocasionado pela úlcera genital, provavelmente permite uma transmissão mais efetiva do HIV, além do fato de o vírus ser abundante no cancro sífilítico (ZELLAN & AUGENBRAUN, 2004). Através de um modelo matemático foi sugerido que, aproximadamente, 1000 casos adicionais de transmissão heterossexual de HIV ocorrem anualmente nos Estados Unidos como resultado da sífilis (CHENSSON et al, 1999).

A frequência da coinfecção sífilis e HIV varia dependendo da prevalência dessas infecções na população e do grupo de pacientes que está sendo estudado, juntamente com os fatores de risco individuais (LYNN & LIGHTMAN, 2004).

Em uma revisão de estudos que analisaram a frequência de HIV em pessoas com sífilis nos Estados Unidos, Blocker et al (2000) encontram uma soroprevalência média geral de 15,7%, com taxas muito mais elevadas detectadas em grupos específicos: usuários de drogas injetáveis (22,5-70,6%) e HSH (68- 90%). Estimativas apontam que em algumas grandes cidades como, Nova York, Chicago e

Los Angeles, 20 a 73% de HSH com sífilis têm infecção simultânea pelo HIV (ZETOLA & KLAUSNER, 2007, CDC, 2002 acesso em: 05 mar 2012).

Em outras regiões, como no oeste europeu, estudos também têm encontrado elevada frequência da coinfeção entre o grupo de HSH. Nessa região, 14 a 59%, com média de 42% dos HSH soropositivos para HIV eram coinfectados por sífilis (DOUGAN, EVANS & ELFORD, 2007).

As razões para a detecção dessas elevadas prevalências entre HSH são complexas. Estudos sugerem que a diminuição de práticas sexuais seguras, o uso da internet para encontro de parceiros sexuais, o uso de drogas e, adicionalmente, a ideia de que a prática do sexo oral é mais segura, e raramente associada à transmissão do HIV, mas com importante papel na transmissão de sífilis podem, provavelmente, ter contribuído para as elevadas frequências de coinfeção entre os HSH (MARCUS et al, 2006).

No Brasil, alguns estudos de prevalência de sífilis em indivíduos soropositivos para o HIV encontram taxas entre 2,7 a 26,7%. Rodrigues & Abath (2000), estudando a prevalência de DST em 399 pacientes com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, encontraram prevalência de 8,8%, sendo a sífilis a doença mais associada ao HIV. No Paraná, entre 784 pacientes soropositivos para HIV, 24,4% também apresentavam sífilis (MORIMOTO et al, 2005). Outros estudos brasileiros que incluíram apenas mulheres vivendo com HIV, um no Rio de Janeiro e outro em Mato Grosso do Sul, encontraram prevalência de 13,8% e 9,2%, respectivamente (GRINSZTEJN et al, 2006; DAL FABRO et al, 2005).

## **2.5 Quadro Clínico**

### **2.5.1 Sífilis Adquirida**

A sífilis é uma doença crônica que possui uma apresentação clínica amplamente diversa, mimetizando várias doenças e processos autoimunes e, por essa razão, era conhecida como “grande imitadora” (BROWN & FRANK, 2003). Em sua história

natural evolui em diferentes estágios clínicos com características distintas que alterna períodos sintomáticos (sífilis primária, secundária e terciária) e períodos de silêncio clínico denominado de sífilis latente. Este último estágio é ainda classificado em latente recente, que compreende o período entre o desaparecimento dos sintomas do estágio secundário até o primeiro ano da doença, e a infecção latente tardia corresponde à doença com mais de um ano de evolução (BROWN & FRANK, 2003). A figura 1 apresenta a história natural da sífilis não tratada.

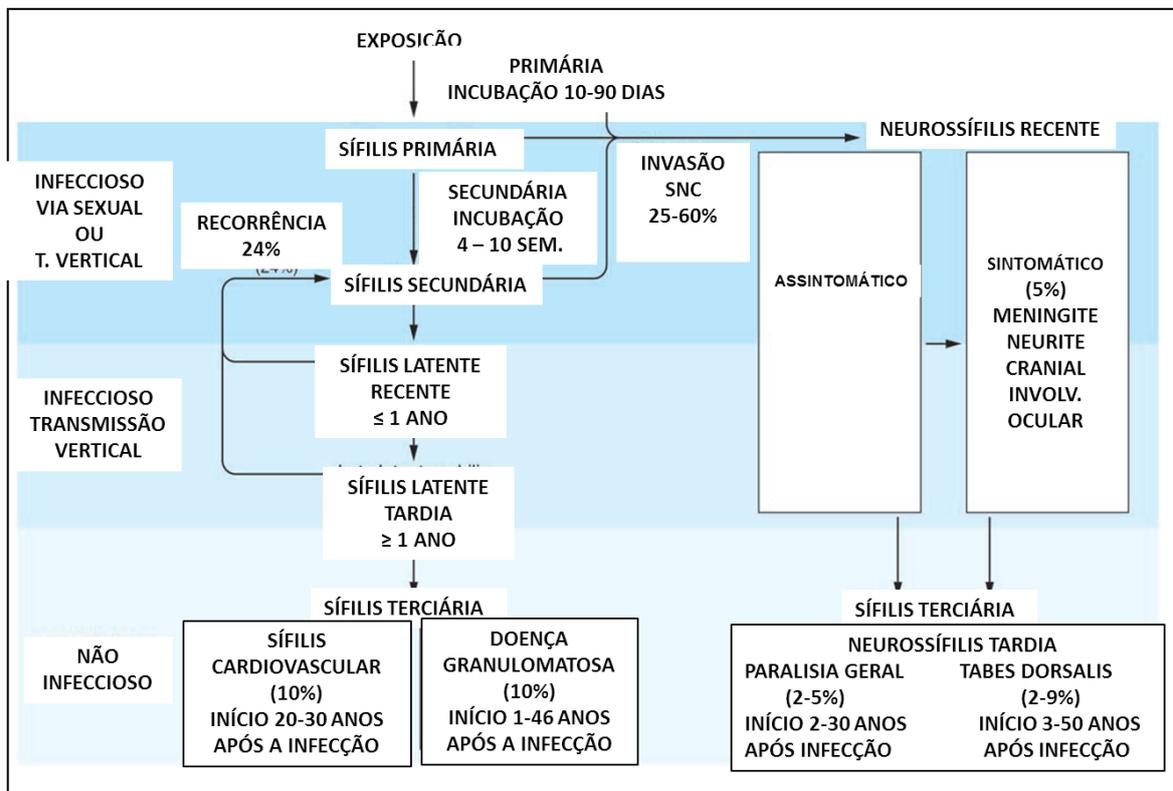


Figura 1 – História natural da sífilis não tratada em pacientes imunocompetentes  
Adaptado de: Ho & LUKEHART, 2011

A maioria dos sintomas e danos teciduais encontrados na sífilis estão relacionados às respostas inflamatória e imunitária do hospedeiro (HO & LUKEHART, 2011). Os achados patológicos de todos os estágios da sífilis são caracterizados pelo envolvimento vascular com endarterite e periarterite, com infiltrado rico em plasmócitos e inflamação granulomatosa (ENGELKENS et al, 1991).

Após a inoculação e penetração na mucosa, o *T. pallidum* atinge as células do hospedeiro, onde inicia sua multiplicação, invade o sistema linfático e, por

disseminação hematogênica, outras partes do corpo. Dessa forma, qualquer órgão ou sistema, incluindo o sistema nervoso central, pode ser afetado (AVELLEIRA & BOTTINO, 2006; LUKEHART et al, 1988). Após um período de incubação que varia de 2 a 90 dias, com média de 21 dias, surge no sítio de inoculação a lesão inicial da sífilis, o cancro duro ou sífilis primária (GOLDEN et al, 2003).

A sífilis primária é tipicamente marcada pelo surgimento do cancro, uma intensa resposta inflamatória no local da inoculação do *T. pallidum* formada por polimorfonucleares, macrófagos, linfócitos com envolvimento perivascular, edema e rica em treponemas. A lesão é caracterizada por uma ulceração indolor, de base limpa e bordas elevadas e induradas, geralmente única, localizada mais frequentemente no prepúcio, glande ou sulco bálano-prepucial nos homens, e uretra, períneo, grandes e pequenos lábios, nas mulheres e, comumente associada com linfadenopatia regional (PEELING & HOOK, 2006; TALHARI & CORTES, 2009).

Lesões extragenitais podem ser encontradas nos lábios, língua, mamilos e quirodactilos. Mesmo sem tratamento a lesão primária tende a desaparecer espontaneamente entre 30 a 60 dias e, geralmente, sem deixar cicatriz. (GOH, 2005; AVELLEIRA & BOTTINO, 2006; SAMPAIO & RIVITTI, 2001). A resolução da lesão e depuração dos treponemas são atribuídas à resposta imunitária celular envolvendo macrófagos ativados. No entanto, apesar da destruição de bilhões de treponemas alguns microrganismos conseguem evadir-se da resposta elaborada pelo organismo, disseminar-se por todo o corpo, prolongar a infecção contribuindo, assim, para a habilidade do *T. pallidum* estabelecer a infecção crônica (FENTON et al, 2008; PEELING & HOOK, 2006; LaFOND & LUKEHART, 2006).

O estágio secundário da sífilis ocorre em até seis meses após a cura da lesão primária, tipicamente entre 4 a 10 semanas, podendo não haver uma nítida demarcação entres esses estágios, haja visto que o cancro pode ser observado em até um terço dos pacientes com sífilis secundária (MINDEL et al, 1989; GOLDEN et al, 2003). Essa fase da doença é caracterizada pela disseminação do agente etiológico, apesar de elevadas concentrações de anticorpos anti-treponêmicos, e pela ampla variedade de sinais e sintomas clínicos incluindo mal-estar, cefaléia,

febre, anorexia, náusea, artralgia, mialgia, linfadenopatia generalizada, sendo o *rash* cutâneo (roséola sífilítica) o achado mais frequente. De distribuição universal, essas lesões cutâneas afetam braços, ombros, peito, e o acometimento das regiões palmares e plantares é bem característico mas não é patognomônico e, em algumas situações, podem assumir diferentes aspectos o que pode dificultar o diagnóstico (FICARRA & CARLOS, 2009; FENTON et al, 2008; BROWN & FRANK, 2003)

Apresentações menos comuns da sífilis secundária incluem retinite, uveíte, hepatoesplenomegalia, alopecia irregular, glomerulonefrite, hepatite e meningite (GOH, 2005). Esse estágio dura várias semanas, ou meses, e pode recrudescer em, aproximadamente 25% dos pacientes não tratados (CLARK & DANBOLR, 1964). Igualmente ao observado no estágio primário, a sífilis secundária apresenta resolução mesmo sem tratamento, estando também associada ao desenvolvimento de resposta imunitária celular que, no entanto, não é capaz de eliminar a bactéria que pode sobreviver por várias décadas. Evidências sorológicas confirmam sua presença, usualmente no baço e linfonodos. A infecção entra, então, numa fase na qual as manifestações clínicas são ausentes, denominada de “latente” (FENTON et al, 2008; PEELING & HOOK, 2006).

Nessa fase de latência, apesar da ausência de sintomatologia, a infecção pode ser transmitida para crianças nascidas de mães não tratadas. Há ainda que considerar que a doença não diagnosticada e adequadamente tratada implicará no acometimento de outros órgãos e sistemas, levando a formas mais graves da doença. O estágio de latência pode durar vários anos e estima-se que, aproximadamente, dois terços de pacientes com sífilis latente, não tratada, poderão permanecer nesse estágio pelo resto de suas vidas (FENTON et al, 2008; PEELING & HOOK, 2006; AZULAY, 1998).

Com o advento da antibióticoterapia, a sífilis terciária é, hoje, raramente vista. Desenvolve-se em um terço dos pacientes não tratados e caracteriza-se por complicações, em longo prazo, com lesões infiltrativas ou destrutivas, localizadas, envolvendo pele, mucosas, sistema cardiovascular e nervoso (FENTON et al, 2008; GOH, 2005). Muito do conhecimento sobre a história natural da sífilis e sua mortalidade vem de estudos eticamente reprováveis que descreveram a evolução da

sífilis em pacientes não tratados. Dentre esses, o estudo Tuskegee iniciado em 1932, no Estado do Alabama, pelo *US Public Health Service*, quando 412 homens afro-americanos, com sífilis latente, foram monitorados sem tratamento por 40 anos (ROCKWELL et al, 1964).

Com pequenas diferenças, a sífilis geralmente tem apresentação clínica similar, tanto em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) como nos pacientes soronegativos (ZETOLA & KLAUSNER, 2007). Em contraste, estudos retrospectivos e relatos de casos sugerem que a infecção pelo HIV pode alterar a história natural e apresentação clínica da sífilis. Foram descritos, persistência dos cancrs, lesões ulcerativas na pele de evolução rápida, maior frequência de envolvimento ocular, neurosífilis, alteração no desempenho de testes sorológicos, com a ocorrência de reações falso positivas no VDRL (COLLIS & CELUM, 2001; ROMPALO et al, 1992; JOHNS et al, 1987).

### 2.5.2 Sífilis Congênita

Resultado da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da gestante infectada não tratada, ou inadequadamente tratada via transplacentária para seu conceito, ou mesmo, no momento do parto através do contato do feto com as lesões genitais maternas no canal de parto (BRASIL, 2005), a sífilis congênita é um desfecho adverso grave da infecção pelo *T. pallidum*.

De acordo com a severidade da doença, a infecção do feto pode resultar em aborto, óbito fetal e morte neonatal. As manifestações clínicas da sífilis congênita são bastante variáveis, e são divididas em sífilis congênita precoce e tardia. Na SC precoce, as manifestações ocorrem nos primeiros dois anos de vida, com a presença de lesões cutâneas semelhantes às observadas no adulto, apresentando ainda: anemia, retardo do crescimento, irritabilidade, linfadenopatia, rinite mucossanguinolenta e hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2005; FICARRA & CARLOS, 2009; AVELLEIRA & BOTTINO, 2006).

Na sífilis congênita tardia, os sintomas ocorrem após o segundo ano de vida, caracterizada por manifestações ósseas irreversíveis, como fronte olímpica e tibia em lâmina de sabre, ceratite intersticial, articulação de Clutton (sinovite indolor), surdez em decorrência de lesão do oitavo nervo craniano, paralisia juvenil, nariz em sela e dentes de Hutchinson, deformidades dos dentes incisivos com entalhes em suas bordas (BRASIL, 2005; CHAKRABORTY & LUCK, 2008). A partir da introdução de terapêutica específica com a penicilina, essas manifestações tornaram-se raras e o quadro clínico, nos recém-nascidos, evolui de forma menos agressiva (ZENKER & BERMAN, 1991).

## 2.6 Diagnóstico Laboratorial

Com características clínicas que podem confundi-la com outras infecções, ou mesmo processos não infecciosos, o diagnóstico da sífilis torna-se um desafio. Alia-se a isso o fato de que seu agente etiológico não é cultivado em meios de cultura artificiais, limitando sua demonstração a técnicas de microscopia, nem sempre disponíveis na rotina diagnóstica, o que torna os métodos sorológicos a base do diagnóstico laboratorial da sífilis (SEÑA et al, 2010; BINNICKER et al, 2011; LARSEN et al, 1995).

O diagnóstico laboratorial e a escolha dos métodos mais adequados devem levar em consideração o estágio clínico da doença, a facilidade e adequabilidade de seu uso e custo-efetividade. Assim, diferentes testes podem ser empregados, dentre eles as provas diretas que demonstram o treponema, testes sorológicos, histopatologia, e por amplificação e detecção de ácido nucléico do *T. pallidum*, através de técnicas de biologia molecular (YOUNG, 2000; CLYNE & JERRARD, 2000).

O diagnóstico laboratorial conclusivo de uma doença infecciosa é dado por métodos que permitam a visualização e identificação de seu agente etiológico, considerados como padrão-ouro. Nesse âmbito, o diagnóstico da sífilis pode ser realizado empregando microscopia de campo escuro e imunofluorescência direta, DFA-TP (direct fluorescent-antibody testing for *T. pallidum*). Essas técnicas permitem a

demonstração do treponema na lesão primária (cancro) e nas lesões iniciais da fase secundária da doença (YOUNG, 1998; AVELLEIRA & BOTINO, 2006).

A microscopia de campo escuro é considerado um teste rápido, de baixo custo, que permite o diagnóstico imediato da sífilis em seus estágios iniciais (primário e secundário), baseado nas características morfológicas e de motilidade da espiroqueta, com sensibilidade que varia de 74 a 87% e especificidade de 77 a 100% (PALMER et al, 2003; CUMMING, et al, 1996). Contudo, a precisão é limitada pela experiência do observador, número de treponemas vivos na lesão, da suspeita clínica, e carece de confiabilidade no caso de lesões das membranas mucosas por não ser capaz de diferenciar treponemas comensais da mucosa do *T. pallidum* (BROWN & FRANK, 2003; FICARRA & CARLOS, 2009; EMERSON, 2009).

Alternativamente, o DFA-TP é um teste mais específico e ligeiramente mais sensível, 89 a 100% e 73 a 100%, respectivamente, que a microscopia de campo escuro. Nesse método, o exsudato da lesão é submetido à reação com anticorpo anti-*T. pallidum* conjugado com uma fluoresceína, permitindo a identificação do microorganismo das lesões, inclusive das mucosas oral e anal (CUMMING, et al, 1996).

Esses métodos que permitem a demonstração do agente etiológico têm ainda como fatores limitantes a necessidade de instalações dotadas de microscópios e de profissionais capacitados, e não permitem a diferenciação entre o *T. pallidum* de outros treponemas patogênicos (RATNAM, 2005).

Com as limitações para a aplicação dos métodos que demonstram o *T. pallidum* diretamente das lesões, e tendo em vista que a infecção induz o organismo a elaborar resposta imunitária humoral com produção de anticorpos, a sorologia tem sido o método de escolha para o diagnóstico laboratorial da sífilis (BINNICKER et al, 2011, LARSEN et al, 1995). Os testes sorológicos proveem diagnóstico presuntivo, que, juntamente com as histórias clínica e epidemiológica do paciente, permite a confirmação diagnóstica. A sorologia detecta dois tipos de anticorpos: as reaginas, anticorpos inespecíficos anti-fosfolípídeos (cardiolipina) e anticorpos específicos anti-*T. pallidum*. Dessa forma, os testes sorológicos são separados, respectivamente, em

duas categorias: testes não treponêmicos e treponêmicos (FENTON et al,2008; RATNAM, 2005).

O primeiro teste sorológico para o diagnóstico da sífilis foi a reação de Wasserman, baseada na técnica de fixação do complemento que utilizava antígeno extraído do tecido hepático de um natimorto de mãe com sífilis. Apesar de permitir o diagnóstico e tratamento de portadores não diagnosticados, esse método era de difícil padronização, de baixa especificidade, sendo substituído pelos testes não treponêmicos, atualmente empregados (CLYNE & JERRARD, 2000; HUTCHINSON & HOOK, 1990; PICKERING, 1985).

Os testes não treponêmicos utilizam uma suspensão com cardiolipina, um fosfolípido componente normal das células do hospedeiro humano que atua como antígeno na reação. A essa suspensão são adicionados lecitina e colesterol que facilitam a ligação dos anticorpos a cardiolipina, aumentando a sensibilidade dos testes que detectam, através da reação de floculação, anticorpos IgG e IgM anti-cardiolipina formados pelo hospedeiro em resposta ao material lipídico liberado pelas suas células danificadas e pela superfície do próprio treponema (SEÑA et al, 2010; FICARRA & CARLOS, 2009; FARNES & SETNESS, 1990).

Os testes não treponêmicos incluem o *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) e o *Rapid Plasma Reagin* (RPR), e são rotineiramente utilizados como método de triagem. Estes testes são de rápida e simples execução e de baixo custo, além de ser útil como indicador de atividade da doença, permitindo avaliar resposta ao tratamento através da utilização do método semiquantitativo que avalia os títulos de anticorpos (SEÑA et al, 2010; CLYNE & JERRARD, 2000).

A soroconversão ocorre geralmente dentro de 21 dias da exposição, ou 10 a 14 dias após o aparecimento do cancro, mas pode ocorrer até seis semanas após a infecção (SEÑA et al, 2010; YOUNG, 1998). A especificidade do VDRL e RPR é variavelmente reportada entre 93 a 98% (PEELING & YE, 2004), e com sensibilidade variando em função do estágio clínico da doença, 60 a 86% na sífilis primária, virtualmente 100% na fase secundária e 60 a 75% na sífilis tardia (GOLDEN et al, 2003; CLYNE & JERRARD, 2000; HUTCHINSON & HOOK, 1990).

Embora o VDRL seja amplamente utilizado no diagnóstico, especialmente na triagem sorológica, sua interpretação deve ser feita com cautela em virtude da possibilidade de ocorrência de reações falso-positivas associadas com gravidez, aumento da idade, neoplasias, doenças autoimunes, uso de drogas ilícitas e doenças infecciosas como mononucleose, malária, tuberculose, hanseníase virchowiana, hepatites, causadas por protozoários, por *Mycoplasma spp*, (HOOK & MARRA, 1992; LARSEN et al, 1995). Há ainda que se considerar a possibilidade de reações falso-negativas em virtude do fenômeno prozona, no qual grande quantidade de anticorpos bloqueia a reação de floculação devido à saturação dos sítios antigênicos causada pelo excesso de anticorpos. Alguns estudos estimam que tal fenômeno ocorra em 1% a 2% dos pacientes com sífilis secundária, embora outros apontem que estes valores estejam subestimados, e percentuais mais elevados, em torno de 10%, têm sido relatados (YOUNG et al, 1992).

Com essas características de desempenho, resultados positivos obtidos na triagem com testes não treponêmicos devem ser confirmados com a utilização dos testes que utilizam antígenos treponêmicos. Isso é necessário para interpretação da sorologia no contexto da história clínica da doença. Testes treponêmicos que detectam anticorpos específicos (IgM e IgG) incluem o fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-Abs), teste de microhemaglutinação para *T.pallidum* (MHA-TP), imunoenensaio enzimático (EIA), teste de hemaglutinação para *T.pallidum* (TPHA), *T.pallidum* particle agglutination (TPPA), imunoenensaio quimioluminescentes e testes imunocromatográficos (testes rápidos) (WELLINGHAUSEN DIETENBERGER, 2011; SEÑA et al, 2010; YOUNG, 1998)

Esses testes apresentam sensibilidade e especificidade elevadas e, usualmente, tornam-se positivos por volta de duas semanas após a infecção, e assim permanecem por toda a vida (EMERSON, 2009). Portanto, ao contrário dos testes não treponêmicos, são inadequados para avaliação da eficácia do tratamento (BROWN & FRANK, 2003). Ainda que raras, reações falso-positivas podem ser encontradas em associação com algumas condições como, gravidez, algumas infecções e doenças autoimunes (SPARLING, 1971).

Na interpretação dos resultados deve-se levar em consideração, além do estágio clínico da doença, o período da chamada janela imunológica de 1 a 2 semanas, quando os anticorpos podem não ser detectados e os testes são negativos (LEWIS & YOUNG, 2006). A figura 2 apresenta a reatividade dos testes laboratoriais em função do estágio clínico da doença.

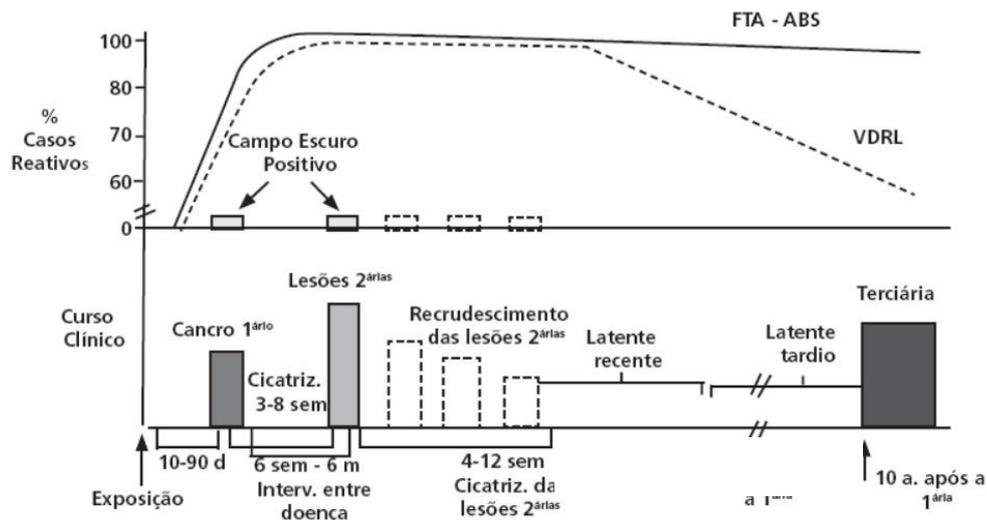


Figura 2 - Curso clínico da sífilis não tratada e perfil sorológico  
Fonte: Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis (BRASIL, 2006).

Para o diagnóstico de neurosífilis não existe um método considerado padrão-ouro, sendo baseado na combinação dos achados clínicos, anormalidades (pleocitose e elevação do nível das proteínas) ao exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) e resultado dos testes sorológicos (YOUNG, 1998). O VDRL no LCR é altamente específico e, quando reativo, sem evidência de contaminação com sangue, é firmado o diagnóstico de neurosífilis. Contudo, o VDRL tem baixa sensibilidade, podendo ser negativo em 30 a 60% dos pacientes e, portanto um resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção (BROWN & FRANK, 2003; FENTON et al,2008; YOUNG, 1998 ).

Alguns especialistas recomendam a realização do FTA-Abs que apesar de menos específico que o VDRL, pois a reatividade pode ser devida à difusão de anticorpos do sangue para o LCR, é altamente sensível e acreditam que um resultado negativo, naquele teste, exclui o diagnóstico de neurosífilis (FENTON et al,2008; JAFFE & KABINS, 1982; AVELLEIRA & BOTTINO,2006).

O diagnóstico da SC depende da combinação de critérios clínicos, radiológicos, sorológicos e microscopia direta. Caso confirmado é definido como a identificação do *T. pallidum* em amostras de lesão, placenta, cordão umbilical ou material de autópsia (CDC, 1988). Na ausência de lesões, o diagnóstico poderá ser realizado através da sorologia, devendo-se considerar que anticorpos maternos podem ser transferidos para feto sem infecção. Nesse caso, sorologias quantitativas periódicas ou pesquisa do IgM devem ser realizadas. O VDRL tem alta especificidade, 98%, e o diagnóstico da SC, nos casos de mãe tratada, é firmado quando os resultados do recém-nato são iguais a quatro vezes, ou mais, o título materno. Para os casos de mãe não-tratada, o diagnóstico de SC é feito com o resultado do VDRL (PICKERING, 1985; BRASIL, 2005).

O diagnóstico sorológico da sífilis, na maioria dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é preciso, confiável e apresenta-se dentro dos mesmos padrões encontrados nos pacientes não infectados. Entretanto, ocasionalmente, pode apresentar comportamento atípico com a ocorrência de resultados falso-positivos, de fenômeno prozona ou, ainda, de retardo na soropositividade (GOH, 2005; ZALKA et al, 1991; ROMPALO et al, 1992). Apesar das limitações e da complexidade de interpretação, os testes sorológicos desempenham um papel fundamental no diagnóstico e acompanhamento da sífilis (KENT & ROMANELLI, 2008; RATNAM, 2005).

Ainda que o diagnóstico da sífilis seja baseado nos achados clínicos e nos testes sorológicos em algumas situações, onde a apresentação clínica seja atípica ou a sorologia não confirme a infecção, como nos casos de falso-negativos, o exame histopatológico pode assumir papel fundamental na confirmação diagnóstica (BARRET et al, 2004; HOANG et al, 2004). Métodos de elevada especificidade e sensibilidade como a PCR (Reação da Polimerase em Cadeia), capazes de detectar pequeno número de espiroquetas nas amostras clínicas, permitem diagnósticos rápidos e precisos, evitando demora no início do tratamento, progressão da doença e sua transmissão, podem ser empregados (CENTURION-LARA et al, 1997; HEYMANS et al, 2010; FICARRA & CARLOS, 2009).

## 2.7 Tratamento

Ao longo do tempo, vários tratamentos foram utilizados no combate à sífilis. O mercúrio foi um dos primeiros tratamentos usados, o que deu origem a expressão “uma noite nos braços de Vênus leva a uma vida inteira em Mercúrio” (EMERSON, 2009). Mais tarde, em 1909, Paul Ehrlich introduziu um composto arsênico, conhecido como Salvarsan ou composto 606 que se mostrou superior ao mercúrio tornando-se, naquele momento, a droga de escolha. Além do arsênico, outros compostos como bismuto e iodetos foram utilizados (SARTN & PERRY, 1995).

O grande marco no tratamento da sífilis ocorreu após a descoberta da penicilina, em 1928, por Alexander Fleming (FLEMING, 1929). Mahoney e colaboradores (1944) demonstraram a ação dessa nova droga no tratamento de quatro pacientes com sífilis primária. A eficácia da penicilina, verificada pela sensibilidade do treponema, a rapidez da resposta com regressão das lesões, sua ação em todos os estágios clínicos da doença, elegeram-na a base e a droga de escolha para o tratamento da sífilis (PEELING & HOOK, 2006).

É notável, ainda, o impacto que a terapia com a penicilina teve sobre a epidemiologia da doença. A partir de sua introdução foi verificado um rápido declínio nas taxas de sífilis nos Estados Unidos (NAKASHIMA et al, 1996). Alia-se a isso, o fato de que desde 1947, quando foi recomendada para o tratamento da sífilis, não existem evidências de resistência mensurável do *T. pallidum* à penicilina sendo, até o momento a opção terapêutica mais eficaz (SARACENI, 2005; HYMAN, 2006).

A penicilina é administrada parentalmente em diferentes preparações farmacêuticas, doses e com duração do tratamento dependentes do estágio clínico da doença. Penicilinas de administração oral não são utilizadas devido à reduzida biodisponibilidade, atingindo níveis plasmáticos insuficientes (FENTON et al, 2008; CDC, 2006; SINGH & ROMANOWSKI, 1999 ).

Diretrizes para o tratamento da sífilis diferem em suas recomendações quanto à preparação a ser utilizada, dose e duração do tratamento para cada fase da doença e condição clínica do paciente. Assim, diferentes esquemas terapêuticos

empregando a penicilina são adotados conforme guias de diferentes autoridades de saúde (EMERSON, 2009).

A utilização da penicilina pode acarretar diferentes reações adversas que devem ser conhecidas pelos clínicos e discutidas com o paciente. A reação *Jarisch-Herxheimer* compreende uma reação febril, aguda, com calafrios, cefaléia, mialgia que se inicia e limita-se às primeiras 24 horas. Trata-se de uma reação sistêmica que ocorre em qualquer estágio da sífilis que está sendo tratada, de causa não completamente conhecida, acredita-se ser devido à liberação de lipoproteínas do *T. pallidum* morto, com atividade inflamatória que induz uma significativa liberação de citocinas (EMERSON, 2009; RADOLF et al,1991).

Outro evento é a chamada reação da procaína ou psicose procaína que se manifesta com extrema ansiedade e sentimento de morte iminente, algumas vezes com desorientação, alucinação e despersonalização. Essa reação é consequência da administração intravenosa acidental da penicilina procaína, é autolimitada e geralmente resolve-se em menos de 20 minutos (EMERSON, 2009).

Alternativamente, para pacientes com alergia à penicilina, ou em outras situações a doxacilina ou eritromicina podem ser usadas como opções terapêuticas (BRASIL, 2006). Macrolídeos, como a azitromicina, mostraram-se ser um agente efetivo para o tratamento da sífilis primária, secundária e latente precoce contudo, alguns estudos identificaram cepas resistentes a essa droga (PASSOS et al, 2001; LUKEHART et al, 2004; MITCHELL et al, 2006). Cefalosporina de amplo espectro como a ceftriaxone mostrou ação satisfatória em modelo animal e em pequenos grupos de pacientes, mas foi observada falha terapêutica em quase um terço (23%) de pacientes soropositivos para o HIV com sífilis latente ou neurosífilis assintomática (DOWELL et al,1992).

Esses dados sugerem que a utilização de esquemas terapêuticos alternativos à penicilina deve ser feito com cautela, e que é imperativo que os pacientes a eles submetidos sejam cuidadosamente monitorados através de avaliações clínicas e sorológicas para assegurar a eficácia do tratamento.

## 2.8 Prevenção e Controle

A sífilis possui todos os requisitos de uma doença susceptível de eliminação. Não possui reservatório animal, sendo o homem o único hospedeiro. O período de incubação é de varias semanas, permitindo a interrupção da transmissão pela adoção de tratamento profilático dos contatos, pode ser diagnosticada com métodos simples, rápidos e de baixo custo, e seus estágios infecciosos são, geralmente, tratados com uma simples dose de antibiótico para o qual ainda não foi relatada a emergência de resistência (St LOUIS & WASSERHEIT, 1998).

Não obstante essas características, casos de sífilis continuam a ser reportados com aumento de sua prevalência em diversas partes do mundo, demonstrando a complexa associação de fatores que interferem nas medidas de controle dessa doença.

Evitar a transmissão da sífilis e prevenir o surgimento de novos casos consiste na detecção precoce e tratamento adequado do paciente e do parceiro ou parceiros. Diferentes estratégias, adotadas desde 1937 no plano de eliminação da sífilis nos Estados Unidos, continuam a ser a base para o controle dessa DST. Contudo, com as mudanças observadas na epidemiologia da sífilis no decorrer dos anos, novas abordagens devem ser adotadas para seu efetivo controle e prevenção (St.LOUIS, 1996).

Um sistema robusto de vigilância da doença é fundamental para as ações de saúde pública (CDC, 2007). Adicionalmente, a rotina de triagem no pré-natal e em populações de alto risco de infecção permite redução na transmissão vertical, as complicações da sífilis e direcionamento de recursos (SCHMID et al, 2007; SCHMID,1996 ). O diagnóstico precoce é essencial nas estratégias de controle, pois provê ao paciente o atendimento adequado, reduz as complicações da doença e minimiza a disseminação da infecção (FENTON et al, 2008; CATES et al, 1996).

A notificação do parceiro permanece como importante ferramenta para limitar a disseminação da sífilis, pois fornece informação sobre sua exposição e oferece testagem sorológica e tratamento. No entanto, alguns autores têm sugerido que

essa estratégia, no atual contexto epidemiológico da sífilis, pode não ter a eficácia desejada e propõem que novas abordagens possam ser mais úteis, aliando os objetivos dos serviços de saúde pública com as características dos indivíduos acometidos (HOGBEN, 2007; HOGBEN et al,2005; MATHEWS et al, 2002 ).

Juntamente com a notificação dos contatos, o tratamento profilático desse grupo é um método recomendável e tem se mostrado efetivo no controle da sífilis (BALL, 1965; LEE et al, 1987). Outras intervenções incluem campanhas de educação, distribuição e estímulo do uso de preservativos como método de prevenção, aconselhamento profissional com orientação para a prática do sexo seguro e incentivo à adesão ao tratamento, expansão de testes de triagem e oferta de tratamento, promoção do envolvimento da comunidade com os programas ou serviços de controle de DST na discussão e busca conjunta de soluções (FENTON et al, 2008).

Estudos que permitam avaliar novos métodos de prevenção e controle da sífilis e de outras DST devem ser prioridade. A identificação de novos esquemas terapêuticos eficazes, baratos e de administração oral, a utilização de testes rápidos e menos invasivos, testes sorológicos que permitam a diferenciação entre doença ativa e adequadamente tratada, melhoria dos sistemas de vigilância, compreensão das dinâmicas comportamentais e sociais nos grupos afetados, são importantes elementos no contexto do controle e prevenção da sífilis ((St.LOUIS, 1996; OXMAN et al, 1996; GOLDEN et al, 2003).

### 3. OBJETIVOS

- Determinar a prevalência sorológica de sífilis em amostras de adultos residentes nas diferentes regiões de saúde do Município de Vitória- ES, utilizando testes não treponêmico e treponêmicos, de acordo a definição diagnóstica adotada neste estudo: VDRL  $\geq$ 1:8 e teste treponêmico positivo.
- Identificar fatores associados à presença de sorologia positiva para sífilis na população estudada.

## **4 . PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do Estudo**

Estudo transversal de base populacional realizado entre setembro de 2010 a dezembro de 2011, em pacientes atendidos nas regiões de saúde do Município de Vitória, Espírito Santo para estimar a soroprevalência de sífilis e os fatores de risco associados.

### **4.2 População do estudo**

Indivíduos residentes no Município de Vitória, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, atendidos nas unidades de saúde do município que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo B), e submeteram-se à entrevista e à coleta de amostra de sangue.

### **4.3 Local do estudo e cálculo do tamanho da amostra**

A cidade de Vitória é dividida administrativamente em seis Regiões de Saúde (Anexo A). O tamanho da amostra foi calculado em função da prevalência média de sífilis de 0,84%, com uma variação de  $\pm 0,48\%$ , reportada em estudos anteriores (0,53% RIBEIRO et al, 2012; 0,4% MIRANDA et al, 2009; 1,6% BRASIL, 2005 acesso 25 fev 2012) . Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a população residente no município de Vitória, em 2006, era de 317.085 habitantes. Baseado em estimativas elaboradas pela Secretaria Municipal de Saúde (SEMUS) a partir de dados do projeto do Fundo de População das Nações Unidas – UNFPA / IBGE (BRA/4/P31A) o município de Vitória, em 2009, contava com uma população de 320.153 habitantes (SEMUS, 2009). Esta população foi utilizada como referência para cálculo do tamanho amostral, empregando o software EpiInfo versão 3.5.1 CDC (*Center for Disease Control and Prevention*). Foi considerada uma amostra que pudesse fornecer um resultado com um poder estatístico de 80% (erro  $\beta=0,20$ ), nível de significância de 95% (erro  $\alpha.=0,05$ ). Assim, planejou-se arrolar 1633 pessoas, que admite uma perda de até 15%.

Para o cálculo do número de indivíduos por região/unidade de saúde do município, considerou-se a estimativa da população do ano 2009, e foi realizada uma proporção simples utilizando o software Microsoft Excel®, conforme tabela 1 apresentada nos resultados.

#### **4.4 Seleção das amostras**

Os indivíduos presentes nas 27 unidades das regiões de saúde do Município de Vitória foram aleatoriamente abordados, e aqueles que atendiam aos critérios de inclusão do estudo foram convidados a participar. Para ter uma amostra o mais heterogênea possível, representativa de cada região de saúde, a seleção da amostra levou em consideração o endereço do paciente para que apenas um indivíduo por residência fosse incluído no estudo.

#### **4.5 Coleta de dados**

Após o consentimento de participação e assinatura do TCLE os indivíduos eram submetidos a uma entrevista face a face de, aproximadamente, 20 minutos, utilizando uma versão modificada do questionário (Anexo C) empregado na pesquisa “Marcadores do Vírus da Hepatite B em mulheres jovens atendidas pelo programa de saúde da família em Vitória-ES, 2008” (FIGUEIREDO et al, 2008). Através desse questionário foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo, raça/cor, escolaridade, estado civil, renda mensal familiar e região de saúde), dados epidemiológicos (atividade sexual, número de parceiros sexuais no último ano, uso de preservativo, uso de drogas injetáveis e outras drogas, uso de álcool, história de DST). Foram ainda realizados testes laboratoriais para o diagnóstico sorológico de sífilis.

As entrevistas e a coleta de sangue dos participantes foram realizadas pelo pesquisador do projeto de pesquisa: **“Prevalência de infecção pelos vírus linfotróficos de células T humanas (HTLV 1 e 2) em regiões de saúde do município de Vitória – ES”**, e por mais três colaboradores capacitados (dois acadêmicos do sexto período de medicina e uma farmacêutica- bioquímica)

## 4.6 Coleta, transporte e conservação das amostras

Após a entrevista os participantes foram submetidos à coleta de sangue através de punção venosa utilizando sistema de coleta a vácuo, ou em seringa estéril e descartável. De cada paciente foi coletado entre 5 a 10 mL de sangue em tubo estéril sem anticoagulante.

Os tubos contendo as amostras foram acondicionados em caixa isotérmica e remetidos ao laboratório do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo (NDI/UFES), onde foram centrifugados para obtenção das amostras de soro que foram armazenados em criotubos e mantidos em freezer - 20°C até a realização dos testes sorológicos.

## 4.7 Descrição das técnicas laboratoriais utilizadas

Foram utilizados em todas as amostras os seguintes testes:

### 4.7.1. VDRL

#### 4.7.1.1 Teste qualitativo

O VDRL baseia-se na detecção de “reaginas” (anticorpos não treponêmicos) presentes na amostra de pacientes infectados pelo *T. pallidum*, através da reação de floculação com um antígeno cardiolipínico presente na suspensão antigênica.

Foi utilizada suspensão antigênica VDRL TEST® (Wiener Lab), constituída de cardiolipina e lecitina purificadas, em tampão fosfato com cloreto de colina e EDTA. Os testes foram realizados de acordo às instruções do fabricante: após o reagente e amostras estarem à temperatura ambiente, estas foram submetidas à reação sem diluição e diluídas a 1:5 com solução fisiológica estéril para evitar a ocorrência do fenômeno prozona. Foi considerada reativa a amostra na qual foi detectada, através de microscopia com aumento de 100 vezes, a reação de floculação demonstrada pela formação de aglomerados da suspensão antigênica. Para validar as reações foram utilizados controles internos negativos e positivos representados por amostras sabidamente reativas e não reativas para sífilis.

#### 4.7.1.2 VDRL semiquantitativo

As amostras consideradas reativas no teste qualitativo foram diluídas em série (diluições de 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, etc.) em solução fisiológica estéril e submetidas à reação como procedido no teste qualitativo. O título dos anticorpos presentes na amostra é dado pela maior diluição na qual foi detectada reatividade.

#### 4.7.2 Teste Imunocromatográfico (Teste Rápido)

O ensaio imunocromatográfico é um teste treponêmico, qualitativo, de elevada sensibilidade e especificidade, que permite a detecção de anticorpos específicos das classes IgM e IgG para o *T. pallidum*.

Neste estudo foi utilizado o Rapid Check Sífilis® do NDI/UFES. Esse teste utiliza uma combinação de uma proteína conjugada com partículas de látex e antígenos treponêmicos ligados à fase sólida (membrana de nitrocelulose). A amostra (75 µl) foi aplicada em seu respectivo poço (S) no dispositivo do teste e, então, migra cromatograficamente pela membrana. Os anticorpos, se presentes na amostra, se ligam às proteínas específicas do *T. pallidum* conjugadas às partículas de látex, formando o imunocomplexo que será capturado pelos antígenos recombinantes do *T. pallidum* fixados na área de leitura do teste, produzindo uma linha rósea.

Na ausência de anticorpos específicos para o *T. pallidum* não haverá formação da linha rósea na área teste do dispositivo; no entanto, a amostra continua a migrar pela membrana e produzirá a formação da linha rósea na área de controle, caracterizando o adequado funcionamento do teste.

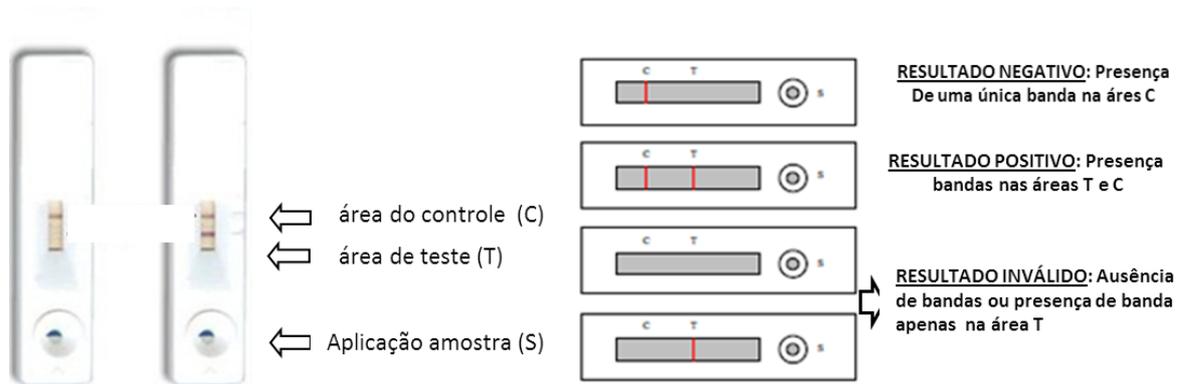


Figura 3 - Dispositivo do teste rápido e interpretação do resultado  
Adaptado de: Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis (BRASIL, 2007).

#### 4.7.3 ELISA – IgG

Teste treponêmico, qualitativo que detecta anticorpos da classe IgG específico para o *T. pallidum* em amostras de soro e plasma. Neste estudo foi empregado o ELISA recombinante v.4.0® (Wiener Lab) cujos poços de reação (fase sólida) são revestidos com os antígenos recombinantes p15, p17 e p47 do *T. pallidum*. O ensaio foi realizado de acordo às instruções do fabricante.

A amostra previamente diluída em solução tampão foi adicionada em seu respectivo poço de reação e incubada a 37°C por 1 hora. Se anticorpos IgG, específicos, estiverem presentes na amostra, estes se ligarão aos antígenos fixados à fase sólida, formando o complexo antígeno-anticorpo. Anticorpos inespecíficos, não ligados, são eliminados no processo de lavagem com o uso de uma solução tampão. Na etapa seguinte da reação foi adicionado um anticorpo monoclonal anti-IgG humana, conjugado à peroxidase que irá ligar-se-á ao imunocomplexo formado anteriormente. Após incubação de 30 minutos a 37°C, o conjugado não ligado é removido pela lavagem da reação.

A reação é revelada pela adição do substrato constituído pela mistura de peróxido de hidrogênio e tetrametilbenzidina (TMB). Nas amostras reativas é desenvolvida uma coloração azul que se torna amarela pela adição da solução de parada da reação enzimática (ácido sulfúrico 2N). A intensidade da cor desenvolvida pela reação é determinada espectrofotometricamente através da leitura de sua absorbância. A presença ou ausência de anticorpos IgG anti-*T. pallidum* é determinada relacionando a absorbância da amostra com o valor de corte -“cut-off”. Os ensaios foram validados através da utilização de controles negativo e positivo, e pelo atendimento aos critérios de validação determinados pelo fabricante.

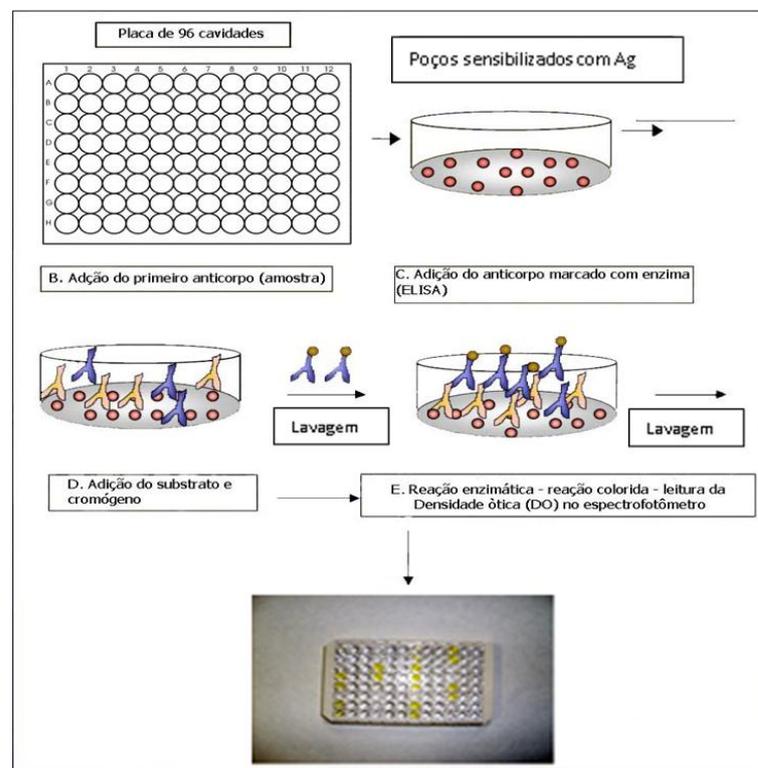


Figura 4 - Esquema da reação de ELISA

Adaptado de: <http://imunologiahematologia.wordpress.com/2010/26/el>

#### 4.8 Análise Estatística

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. Foi realizada uma análise descritiva, incluindo distribuição de sífilis para variáveis qualitativas e cálculo de média e desvio padrão (DP) para variáveis quantitativas. A prevalência de sífilis foi

estimada pelo número de casos diagnosticados nos testes empregados em relação ao número total de amostras testadas, sendo calculado o correspondente intervalo de confiança de 95% (foram considerados casos de sífilis os indivíduos cujas amostras foram VDRL reativo com título igual ou maior que 1:8, e um dos testes treponêmicos reativo). As possíveis associações entre a ocorrência de sífilis e fatores de risco, ou variáveis demográficas, foram testadas através de testes de qui-quadrado com correção de Yates ou teste de Fischer, quando apropriado. O Odds Ratio (OR) e seus intervalos de confiança (IC) foram calculados em análises bivariadas para estimar o grau de associação entre sífilis e os potenciais fatores de risco. Análise multivariada de regressão logística foi utilizada para estimar o efeito de uma variável, ao mesmo tempo em que se controlava o efeito das demais na probabilidade do diagnóstico de sífilis. Foram incluídas no modelo as variáveis com nível de significância (p) menor ou igual a 0,150, e aquelas com valor de  $p < 0,05$  foram as que permaneceram no modelo.

#### **4.9 Considerações éticas**

Esta pesquisa foi realizada em conformidade com o disposto na Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996 (BRASIL, 1996), do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa científica em seres humanos e faz parte da pesquisa intitulada: **“Prevalência de infecção pelos vírus linfotróficos de células T humanas (HTLV 1 e 2) em regiões de saúde do município de Vitória – ES”**, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo sob o no. 089/10 (anexos D e E).

Todos os pacientes assinaram o TCLE em duas vias, uma para o pesquisador e outra para o participante. Este estudo não trouxe quaisquer prejuízos aos sujeitos envolvidos, e foi assegurado o anonimato dos participantes. O desejo de se desvincular do estudo a qualquer momento também foi respeitado. Os pacientes que tiveram diagnóstico de sífilis foram encaminhados para acompanhamento e tratamento adequados.

## 5. RESULTADOS

Do total de 1633 indivíduos, foram entrevistados e coletadas amostras de sangue de 1502 (92%), distribuídos nas unidades pertencentes às seis regiões de saúde do Município de Vitória-ES: região Continental 477 (31,8%), Maruípe 290 (19,3%), Centro 133 (8,9%), Santo Antônio 145(9,7%), São Pedro 130 (8,7%) e Forte São João 327 (21,8%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição do número de indivíduos estudados por Região de Saúde. Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010.

Território/Região	Nº habitantes	Nº amostras previstas	Nº amostras coletadas	% perdas/região de saúde
Jabour	4995	25	38	
Maria Ortiz	12733	65	67	
Bairro República	20628	105	106	
Jardim Penha	29473	151	137	
Jardim Camburi	26646	136	129	
<b>Região continental</b>	<b>94477</b>	<b>482</b>	<b>477</b>	<b>1,0</b>
Maruípe	23087	118	113	
Andorinhas	2333	12	14	
Bonfim	9791	50	53	
Bairro Penha	7515	38	40	
Consolação	11460	58	54	
Santa Martha	10494	54	16	
<b>Região Maruípe</b>	<b>64680</b>	<b>330</b>	<b>290</b>	<b>12,1</b>
S.Tereza/Avelina	8523	43	46	
Ilha Príncipe	3216	16	11	
Vitória	16057	82	66	
Fonte Grande	2316	12	10	
<b>Região Centro</b>	<b>30112</b>	<b>153</b>	<b>133</b>	<b>13,1</b>
Grande Vitória	10450	53	53	
Santo Antônio	13259	68	72	
Ariovaldo Favalessa	7168	37	20	
<b>Região Santo Antônio</b>	<b>30877</b>	<b>158</b>	<b>145</b>	<b>8,2</b>
São Pedro V	7703	39	36	
Ilha Caieiras	7826	40	32	
Santo André	9089	46	38	
Resistência	6121	31	24	
<b>Região S.Pedro</b>	<b>30739</b>	<b>156</b>	<b>130</b>	<b>16,7</b>
Forte São João	8534	44	83	
Ilha Santa Maria	9947	51	17	
Praia Suá	13787	70	64	
Santa Luiza	33306	170	146	
Jesus Nazareth	3695	19	17	
<b>Região F.S.João</b>	<b>69269</b>	<b>354</b>	<b>327</b>	<b>7,6</b>
<b>VITÓRIA</b>	<b>320153</b>	<b>1633</b>	<b>1502</b>	<b>8,0</b>

Do total de 1502 indivíduos arrolados no estudo, 712 (47,4%) pertenciam ao sexo masculino, e 790 (52,6%) ao feminino. A idade do grupo estudado variou de 18 a 86 anos com média de 41,63 (DP=14,57).

Os resultados dos três testes sorológicos realizados estão resumidos na Tabela 2. Pode-se observar que a prevalência de anticorpos anti-Treponema detectados pelos testes treponêmicos é muito mais alta que a prevalência de VDRL positivo com qualquer título.

Tabela 2- Resultados dos testes sorológicos para o diagnóstico de sífilis realizados em 1502 adultos residentes no Município de Vitória-ES.

Resultado	Tipo de teste		
	VDRL	ELISA IgG	Teste Rápido
<b>Positivo</b>	42*	157	143
<b>Negativo</b>	1460	1345	1359

\* Considerado positivo independente do título apresentado

Entre os 42 testes VDRL positivos foram detectados 13 casos com título igual ou superior a 1:8, e que tinham um dos testes treponêmicos positivos. Esses 13 casos foram considerados positivos para sífilis e, portanto, capazes de transmitir a doença. Desse modo, a taxa de prevalência para sífilis encontrada foi de 0,9% (IC95% 0,40-1,30).

A tabela 3 apresenta as características sociodemográficas dos indivíduos estudados. Entre os 13 indivíduos que atendiam ao critério para o diagnóstico sorológico de sífilis foi verificado que os dois testes treponêmicos utilizados foram positivos. A proporção de homens (10, 76,9%) foi maior que a de mulheres, (3, 23,1%) sendo, estatisticamente significativa ( $p= 0,030$ ); com relação à faixa etária e estado civil àqueles com 18 a 39 anos, 10 (76,9%), e os solteiros, 8 (61,5%) foram os que apresentaram maior frequência de sífilis, com ambas características significativas  $p= 0,039$  e  $0,003$ , respectivamente.

Tabela 3 – Principais características sociodemográficas dos 13 adultos residentes no Município de Vitória, nos quais foi detectada sífilis por VDRL com título igual ou maior do que 1:8, confirmado por teste treponêmico e dos 1489 que tiveram VDRL negativo ou com títulos inferiores a 1:8.

Variável	N (%)	Sífilis		OR (IC95%)	Valor p
		presente	ausente		
<b>Sexo</b>					0,030
Masculino	712 (47,4)	10 (76,9)	702 (47,1)	3,70 (1,02-1,37)	
Feminino	790 (52,6)	3 (23,1)	787 (52,9)	1	
<b>Raça / Cor (autoreferida)</b>					0,486
Não Branco	1095 (72,9)	9 (69,2)	1086 (72,9)	1,20 (0,37-3,91)	
Branco	407 (27,1)	4 (30,8)	403 (27,1)	1	
<b>Idade</b>					0,039
18-39 anos	736 (49,0)	10 (76,9)	726 (48,8)	3,50 (0,96-12,78)	
> 40 anos	766 (51,0)	3 (23,1)	763 (51,2)	1	
<b>Escolaridade</b>					0,779
até 4 anos	218 (14,5)	1 (7,7)	217 (14,6)	1	
5 -8 anos	334 (22,2)	3 (23,1)	331 (22,2)	1,06 (0,28-3,92)	
> 8 anos	950 (63,3)	9 (69,2)	941 (63,2)	2,07 (0,26-16,47)	
<b>Estado civil</b>					0,003
Solteiros	343 (22,8)	8 (61,5)	335 (22,5)	5,51 (1,79-16,96)	
Não Solteiros	1159 (77,2)	5 (38,5)	1154 (77,5)	1	
<b>Renda Familiar</b>					0,411
Até 3 SM	1047 (60,7)	10 (76,9)	1037 (69,7)	1,45 (0,40-5,30)	
> 3 SM	455 (30,3)	3 (23,1)	452 (30,4)	1	
<b>Região Saúde</b>				nc	nc
Continental	477 (31,8)	4 (30,8)	473 (31,8)		
Maruípe	290 (19,3)	2 (15,4)	288 (19,3)		
Centro	133 (8,8)	0 (0)	133 (8,9)		
Santo Antônio	145 (9,6)	0 (0)	145 (9,7)		
São Pedro	130 (8,7)	1 (7,7)	129 (8,7)		
Forte São João	327 (21,8)	6 (46,1)	321 (21,6)		

nc: não calculado; SM: Salário Mínimo

Nas Tabelas 4 e 5 são apresentadas as comparações entre os testes realizados. Entre os indivíduos que tiveram diagnóstico de sífilis (VDRL igual ou maior que 1:8 e pelo menos um dos testes treponêmicos positivo), houve concordância entre os

resultados dos testes treponêmicos empregados. Para os 29 casos nos quais o VDRL apresentou títulos inferiores a 1:8, os testes treponêmicos ELISA IgG e o Teste Rápido foram positivos em 27 e 25, respectivamente. Duas amostras VDRL positivas não tiveram nenhum dos testes treponêmicos positivos e podem ser considerados como falso-positivos. Entre os soros VDRL negativos os testes treponêmicos detectaram 117 casos positivos no ELISA IgG e 105 no teste rápido. A Tabela 4 mostra ainda que o teste ELISA IgG foi positivo em maior número de casos que o teste rápido.

Tabela 4 - Comparação dos resultados dos testes treponêmicos de acordo resultado do VDRL

VDRL	Testes Treponêmicos (+)	
	ELISA IgG (%)	Teste IC Rápido (%)
Positivo (n= 42)	40 (95,2)	38 (90,5)
< 1:8 (n= 29)	27 (93,1)	25 (86,2)
≥ 1:8 (n= 13)	13 (100)	13 (100)
Negativo (n= 1460)	117 (8,0)	105 (7,2)

IC: Imunocromatográfico

A Tabela 5 mostra a comparação do teste rápido com o ELISA IgG. Se considerássemos este último como padrão na testagem das amostras, o teste rápido apresentaria sensibilidade de 83% e especificidade de 99% em relação ao teste ELISA IgG tomado como padrão.

Tabela 5 - Comparação entre os resultados dos testes treponêmicos

Teste rápido	Teste ELISA IgG		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	130	13	143
Negativo	27	1332	1359
Total	157	1345	1502

Concordância de 97,3%; índice  $\kappa=0,85$

A Tabela 6 resume a relação entre algumas variáveis de comportamento e a presença ou ausência de sífilis. Como pode ser observado, salvo a variável

“transfusão sanguínea”, as demais variáveis foram, significativamente, associadas à presença de sífilis. Observa-se ainda que a frequência de sífilis foi maior entre aqueles com comportamento homo/bissexual, 16,0%(3/19) do que entre os heterossexuais, 0,7% (10/1483).

Tabela 6 – Análise da relação entre dados comportamentais e a presença de sífilis em 1502 adultos residentes no Município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2010. (N=1502).

Variável	N (%)	Sífilis		OR (IC95%)	Valor p
		presente	ausente		
<b>Comportamento sexual</b>					
Heterossexuais	1483 (98,7)	10 (76,9)	1473 (98,9)	1	0,001
Homo/bissexuais	19 (1,3)	3 (23,1)	16 (1,1)	27,62 (6,94-109,90)	
<b>Uso de preservativo</b>					
Regular	305 (20,3)	6 (46,2)	299 (20,1)	0,29 (0,10-0,88)	0,032
Raramente/Nunca	1197 (79,7)	7 (53,8)	1190 (79,9)	1	
<b>Uso de Droga</b>					
<b>Maconha</b>					
Não	1282 (85,2)	4 (30,8)	1278 (85,8)	1	0,000
Sim	220 (14,6)	9 (69,2)	211 (14,2)	13,63 (4,16-44,65)	
<b>Crack</b>					
Não	1466 (97,6)	8 (61,5)	1458 (97,9)	1	0,000
Sim	36 (2,4)	5 (38,5)	31 (21,1)	29,39 (9,10-94,60)	
<b>Cocaina</b>					
Não	1377 (91,7)	4 (30,8)	1373 (92,2)	1	0,000
Sim	125 (8,3)	9 (69,2)	116 (7,8)	26,63 (8,08-87,80)	
<b>Tatuagem</b>					
Não	1249 (83,2)	6 (46,2)	1243 (83,5)	1	0,002
Sim	253 (16,8)	7 (53,8)	246 (16,5)	5,90 (1,96-17,70)	
<b>Nº parceiros Sexuais último Ano</b>					
0 a 1	1273 (84,8)	6 (46,1)	1267 (85,1)	1	0,000
2 a 5	190 (12,6)	4 (30,8)	186 (12,5)	3,88 (0,83-18,06)	
≥ 6	39 (2,6)	3 (23,1)	36 (2,4)	17,60 (4,23-73,16)	
<b>História de DST</b>					
Não	1241 (82,6)	4 (30,8)	1237 (83,1)	1	0,000
Sim	261 (17,4)	9 (69,2)	252 (16,9)	11,04 (3,40-36,14)	
<b>Transfusão sanguínea</b>					
Não	1336 (88,9)	12 (92,3)	1324 (88,9)	nc	0,902
Sim	166 (11,1)	1 (7,7)	165 (11,1)		

nc: não calculado

O modelo final de regressão logística (Tabela 7) mostrou associação dos casos de sífilis com o comportamento homo ou bissexual [OR= 6,80 (IC95% 1,00 – 46,20)], relato de história prévia de DST [OR= 16,30 (IC95% 3,61 – 73,41)], presença de tatuagem [OR= 6,21 (IC95% 1,49 – 25,84)] e uso de cocaína [OR= 6,80 (IC95% 1,15 – 40,30)].

Tabela 7 - Análise multivariada de fatores associados com sífilis em população atendida no Município de Vitória, Espírito Santo, 2010.

<b>Variável</b>	<b>OR</b>	<b>(IC95%)</b>	<b>Valor p</b>
Idade em anos (18-39 vs. >40)	3,24	0,66- 15,22	0,146
Sexo (feminino vs. masculino)	0,62	0,12 – 3,35	0,582
Estado civil(não solteiros vs. solteiros)	0,75	0,38 – 1,47	0,408
<b>Comportamento Sexual(Homo/bissexual vs. heterossexual)</b>	<b>6,80</b>	<b>1,00 – 46,20</b>	<b>0,050</b>
Nº Parceiros ano (> 1 vs. 1)	2,25	0,50 – 10,10	0,288
Uso de Preservativo (Regular vs. Raro/nunca)	0,70	0,16 – 3,03	0,633
<b>DST Prévia (Sim vs. Não)</b>	<b>16,30</b>	<b>3,61 – 73,41</b>	<b>0,000</b>
<b>Tatuagem (sim vs. Não)</b>	<b>6,21</b>	<b>1,49 – 25,84</b>	<b>0,012</b>
Maconha (Sim vs. Não)	1,35	0,24 – 7,54	0,731
Crack (Sim vs. Não)	2,14	0,42 – 10,88	0,360
<b>Cocaína (Sim vs. Não)</b>	<b>6,80</b>	<b>1,15 – 40,30</b>	<b>0,035</b>

## 6. DISCUSSÃO

Os dados deste estudo demonstram uma baixa prevalência de sífilis na população adulta atendida nas unidades das regiões de saúde de Vitória. A prevalência encontrada é semelhante à relatada em outros estudos de âmbito nacional realizados no Brasil, embora em amostras diferentes. Ao que consta este é o primeiro estudo que se tomou uma amostra não selecionada de adultos, representativa da população residente em uma cidade de porte médio. Os estudos publicados em amostras abrangendo todo o território nacional utilizaram amostras de determinados segmentos da população, como conscritos para as forças armadas (SZWARCWALD et al, 2005; RIBEIRO et al, 2012) ou parturientes (SZWARCWALD et al, 2007).

Os resultados são também semelhantes aos demonstrados em pesquisas realizadas em amostras regionais mais restritas como aquele observado em mulheres gestantes no Estado de Mato Grosso do Sul (0,8%) (FIGUEIRÓ-FILHO et al, 2007), no Estado de Sergipe (0,9%),(INAGAKI et al,2009) e em São Paulo (0,9%) (GONÇALVES et al, 2010).

Por outro lado, a prevalência observada é menor que a relatada em estudos regionais, como o realizado em seis capitais incluindo amostras de trabalhadores da indústria 1,9%; gestantes 2,6%, e homens e mulheres que procuram clínicas de DST 3,3 e 3,4%, respectivamente (BRASIL, 2008). Em gestantes de serviços de pré-natal no Município do Rio de Janeiro, foi encontrada, em 2004, prevalência de 2,8% (SARACENI et al, 2007). Almeida Neto e colaboradores (2009) encontraram prevalência de 11,4% em doadores de sangue em São Paulo. É possível que essas diferenças possam estar relacionadas, além da amostra estudada, com os métodos sorológicos empregados, como será discutido mais adiante.

Em relação aos relatos da prevalência de sorologia positiva para sífilis em outras amostras estudadas em Vitória e região metropolitana, os resultados apresentados são semelhantes aos observados em mulheres jovens e parturientes atendidas nos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (1,2%, MIRANDA et al, 2008; 0,4%

MIRANDA et al, 2009). Por outro lado, LIMA & VIANA, (2009), encontraram em gestantes da região metropolitana de Vitória taxas mais elevadas (3,6%). A maior prevalência observada por esses autores pode estar relacionada à amostra que abrangeu, além da maternidade da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, um serviço de atendimento especializado em DST em Carapina, no Município da Serra.

Um aspecto importante que deve ser considerado na determinação da soroprevalência de sífilis é o tipo de teste empregado na investigação. No Brasil é geralmente utilizado na triagem sorológica o teste não treponêmico, VDRL, que apresenta menor sensibilidade nas fases primária e tardia, e elevada na fase secundária. É relevante ainda o ponto de corte utilizado para definição diagnóstica, usualmente 1:8, que consegue discriminar casos de infecção daqueles de cicatriz sorológica, além de melhorar reprodutibilidade do teste que é afetada pela subjetividade de sua interpretação entre diferentes observadores (HOOK & MARRA, 1992; HUTCHINSON & HOOK, 1990; HART, 1986).

Desse modo, casos de sífilis em seus estágios primário e tardio podem não estar sendo diagnosticados quando se usa o VDRL. Entretanto, os testes treponêmicos, que detectam com alta sensibilidade os anticorpos anti-Treponema, permanecem positivos depois da cura da doença, ao contrário do VDRL, cujos títulos caem ou negativam. Portanto, testes treponêmicos positivos podem significar apenas infecção passada. No entanto, a presença de infecção latente não pode ser descartada como demonstraram alguns autores (GRATRIX et al, 2012 ) que confirmaram a infecção após avaliar pacientes assintomáticos nos últimos 12 meses, com teste treponêmico persistentemente positivo, sem relato de tratamento prévio e de exposição com parceiros com sífilis.

Neste estudo, foi demonstrado pelo critério adotado que a prevalência de sífilis foi baixa. No entanto, se fosse considerado o VDRL positivo, independente do título, a prevalência seria maior (2,8%). Já, se considerando apenas os resultados dos testes treponêmicos, a prevalência de pessoas com a infecção seria, em média, dez vezes maior. Como exposto no parágrafo anterior, os casos positivos nos testes treponêmicos incluem além daqueles com diagnóstico de sífilis (detectados pelo VDRL $\geq$ 1:8), os que a têm nas fases tardias e aqueles que tiveram cura da infecção.

Esses dados sugerem que de acordo com o método de triagem empregado pode-se obter uma prevalência subestimada, quando utilizados métodos de baixa sensibilidade nas fases primária e tardia da doença, como o VDRL, ou superestimada quando é adotado exclusivamente o teste treponêmico, que não consegue discriminar doença de cicatriz sorológica.

Tradicionalmente, após a triagem com teste não treponêmico as amostras reativas são submetidas à reação com o emprego de testes treponêmicos para confirmação do resultado. Essa abordagem, ainda que apresente vantagem de custo-efetividade, possui a limitação de utilizar na triagem um método de baixa sensibilidade nas fases primária e tardia da sífilis, requer operação manual e pode ser afetado pela subjetividade de interpretação do operador (BINNICKER, 2012). Por essas razões, alguns laboratórios têm implementado a utilização de testes treponêmicos na triagem sorológica e os casos positivos são, posteriormente, testados com o método não treponêmico, VDRL ou RPR (CDC, 2008; AMIN et al, 2009). Conhecida como triagem reversa, essa abordagem, em comparação com a triagem tradicional, apresenta diversas vantagens: a) o uso de anticorpos específicos; (b) a possibilidade de automação da rotina de triagem; (c) a eliminação da subjetividade na interpretação dos resultados e (d) melhor sensibilidade e especificidade.

Contudo, a triagem reversa pode resultar na detecção de pacientes com resultados discordantes (teste treponêmico positivo e não treponêmico negativo), levando à falta de clareza quanto ao diagnóstico e à conduta a ser adotada (BINNICKER, 2012). Os resultados discordantes nessa estratégia podem ocorrer devido aos casos de sífilis passada, curada após tratamento ou espontaneamente, nos quais há persistência de anticorpos treponêmicos, mas podem também ser decorrentes da detecção de pacientes com sífilis nas fases primária e tardia nos quais a sensibilidade dos testes não treponêmicos é baixa. Outra possibilidade, ainda que menor, é a existência de reações falso-positivas nos testes treponêmicos (CDC, 2011; SEÑA et al, 2010; LARSEN et al, 1995).

Neste estudo não se obteve uma explicação segura para os resultados discordantes encontrados. Dos 157 testes positivos no ELISA IgG, 39 indivíduos relataram história

pregressa de sífilis ( 24,8%). Entre aqueles que não relataram história pregressa da infecção, com VDRL negativo ou positivo em títulos inferiores a 1:8, é possível que existam alguns na fase tardia da doença. Não foi completada ainda uma investigação clínica, minuciosa, para verificar a presença ou ausência de infecção.

Dados de estudos recentes confirmam a hipótese de que nos casos com testes treponêmicos positivos com VDRL ou RPR positivo em títulos baixos, ou mesmo negativos, possa existir infecção latente. Gratrix e colaboradores (2012) mostraram que após a introdução da triagem reversa em uma província do Canadá houve aumento no diagnóstico de sífilis latente tardia, mas o mesmo não foi observado para os casos de sífilis primária. Essa abordagem na triagem sorológica tem impacto direto sobre os programas de saúde pública no que se refere às ações de controle, prevenção e na provisão de tratamento e acompanhamento adequados para os casos diagnosticados. Quanto à utilização do esquema reverso de triagem, é essencial que se leve em consideração que pacientes podem ser erroneamente diagnosticados devido à incapacidade desses em referir história de infecção ou de tratamento prévio, ou ainda como mostrado em alguns estudos, devido a reações cruzadas com treponemas orais existentes em lesões periodontais (LARSEN et al, 1995; RIVIERE et al, 1991)

Os dados disponíveis até o momento indicam que a triagem reversa pode aumentar o número de casos diagnosticados, mas com risco de detecção de pacientes com infecção passada, induzindo ao tratamento desnecessário. Deve-se, ainda, considerar que a triagem com testes treponêmicos pode não detectar casos de sífilis primária no período de duas a três semanas após a infecção, quando anticorpos específicos podem estar ausentes ou em baixos níveis, não sendo detectados. Por outro lado, a triagem com testes não treponêmicos, embora possa não identificar alguns casos nas fases inicial e tardia, pode produzir resultados que estão mais estreitamente associados à doença ativa, razão pela qual continua a ser recomendado pelas autoridades de saúde (CDC, 2011; OWUSU-EDUSEI et al, 2011; CDC, 2008; YOUNG et al, 1992).

Fica evidente que seja qual for a estratégia adotada na triagem, o diagnóstico sorológico da sífilis possui limitações, e que falha na detecção de casos poderá

acontecer e que, portanto, informações adicionais sobre a história clínica do paciente, avaliação epidemiológica (fatores de risco associados à infecção) e repetição periódica dos testes são importantes nesse contexto, conduzindo a clínica à decisão mais adequada. Nos bancos de sangue, onde a sensibilidade dos testes é um fator crítico, a triagem com testes treponêmicos é fortemente recomendada (NAIDU et al, 2012).

Neste estudo verificou-se que a sífilis foi predominante entre os indivíduos do sexo masculino e na faixa etária de 18 a 39 anos, confirmando outros estudos (PETERMAN et al, 2005). Nos Estados Unidos, entre 2009 e 2010, foi observado um aumento no número de casos entre os indivíduos do sexo masculino (CDC, 2010). Além disso, esse resultado é compatível com a tendência verificada de maior frequência de casos de sífilis entre os homens, especialmente em virtude do acometimento do grupo representado pelos HSH (BUCHAZ et al, 2005; BISSESSOR et al, 2009; CDC, 2005). Indivíduos jovens, de acordo com alguns estudos, são mais susceptíveis à aquisição de DST, provavelmente pela necessidade de ter novas experiências sexuais o que os leva a apresentar comportamento sexual de maior risco (CARRET et al, 2004 & CDC, 2006 acesso em 20 jun 2012). Fenton e colaboradores (2008) mostraram, que em países desenvolvidos, maior ocorrência de sífilis em populações onde é maior a fração de jovens.

Embora se demonstre que baixo nível de escolaridade é variável associada com a susceptibilidade para DST (RIBEIRO et al, 2012), essa associação não foi observada neste estudo. Provavelmente porque na amostra estudada, 63,3% dos indivíduos tinham oito ou mais anos de estudo.

Em relação aos fatores de risco associados à sífilis, os resultados confirmaram os dados da literatura. De fato foram significativamente associados à presença de sífilis, uso de cocaína, história pregressa de DST, tatuagem e comportamento homo ou bissexual, todos os fatores de risco evidenciados nos diversos estudos com diferentes amostras, em diferentes populações do mundo (COFFIN et al, 2010; SING & ROMANOWSKI, 1999; NISHIOKA & GYORKOS, 2001; PETERMAN et al, 2005; FENTON & IMRIE, 2005).

Os indivíduos que relataram comportamento homo/bissexual foram os que apresentaram maior risco de infecção. Esse dado está em concordância ao encontrado na literatura onde é descrito que em alguns países, como nos Estados Unidos, mais de 50% dos casos de sífilis estão associados ao grupo de HSH (CDC, 2005). Na China, Lin e colaboradores (2006) observaram prevalências mais elevadas nesse mesmo grupo. Estudos brasileiros também encontraram associação entre sífilis e HSH em doadores de sangue em São Paulo (ALMEIDA NETO et al, 2009), em população de infectados pelo HIV (ADOLF et al, 2011; BRANDÃO et al, 2002).

A amostra estudada incluía apenas indivíduos atendidos no serviço público do Município de Vitória, o que pode limitar extrapolações para toda a sua população. Além disso, há possibilidade de ocorrência de viés de reposta devido à tendência de prover respostas que são socialmente aceitáveis, e de viés de memória quanto às informações sobre o número de parceiros, uso de preservativo, uso de drogas, história prévia de DST. Contudo, no presente estudo, acreditamos não ter havido viés de seleção na amostra estudada uma vez que foram incluídos, proporcionalmente, indivíduos atendidos em todas as seis regiões de saúde do Município, com bom tamanho amostral, alta taxa de aceitação que foi importante para representar a situação da sífilis na população estudada.

Este estudo mostrou a influência dos testes sorológicos sobre o diagnóstico de sífilis adquirida e consequentemente seu impacto sobre a determinação de sua prevalência na população adulta residente em Vitória, atendida nas unidades das regiões de saúde do município. Assim, como demonstrado, a escolha do método de triagem deve levar em consideração suas limitações para que as informações por ele fornecidas possam traduzir a real frequência desse agravo na população, pois esse conhecimento, juntamente com identificação dos fatores associados à infecção são importantes na implementação de políticas públicas de saúde que visem a interrupção da transmissão, impeça o surgimento de novos casos, de suas complicações e de seu desfecho mais grave, a SC.

## 7. CONCLUSÕES

- A prevalência de sífilis na população adulta atendida nas unidades das regiões de saúde de Vitória foi de 0,9%.
- A prevalência de anticorpos anti-Treponema, na mesma amostra, foi de 9,5% e 10,4%, usando teste imunocromatográfico e ELISA IgG, respectivamente.
- Os fatores associados significativamente à sífilis foram o comportamento homo e bissexual, história prévia de DST, tatuagem e uso de cocaína.

## 8. REFERÊNCIAS

Adler, M. Epidemiology and Public Health Issues in Sexually Transmitted Infection. In: Infectious Diseases. 2.ed. Philadelphia: Mosby, 2004. p.785-92,

Adolf R, Bercht F, Aronis ML, Lunardi LW, Schechter M, Sprinz E. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. AIDS Care. 2012,24(2):252-8.

Almeida Neto C, Murphy EL, McFarland W, Junior AM, Chen S, Chamone DA, Sabino EC. Profile of blood donors with serologic tests reactive for the presence of syphilis in São Paulo, Brazil. Transfusion. 2009,49(2):330-6.

Amin AK, Manuel RJ, Ison CA, Woodham R, Shemko M, Maguire H, Giraudon, Forde J, Gillespie SH. Audit of laboratory diagnostic methods for syphilis in England and Wales. Sex Transm Infect. 2009,85(2):88-91.

Avelleira JCR, Bottino G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. An Bras Dermatol. 2006,81(2):111-26.

Azeze B, Fantahun M, Kidan KG, Haile T. Seroprevalence of syphilis amongst pregnant women attending antenatal clinics in a rural hospital in north west Ethiopia. Genitourin Med. 1995,71(6):347-50.

Azulay M.M.; Azulay, D.R. Trepanematoses. In: Azulai e Azulai. Dermatologia, 3. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004. p.240-51

Azulay M. In: Schechter M, Marangoni DV. Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan; 1998.

Ball RW. Outbreak of Infectious Syphilis in South Carolina. JAMA. 1965, 5;193:13-6.

Barrett AW, Villarroel Dorrego M, Hodgson TA, Porter SR, Hopper C, Argiriadou AS, Speight PM. The histopathology of syphilis of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2004,33(5):286-91.

Bialynicki-Birula, R. The 100<sup>th</sup> anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol.* 2008,(26):79-88.

Binnicker MJ. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis.* 2012,25(1):79-85.

Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Treponema-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol.* 2011, 49(4):1313-7.

Bissessor M, Fairley CK, De Guingand D, Bradshaw CS, Chen MY. Delay in the diagnosis of early syphilis among men who have sex with men: need for greater community and health provider education. *Int J STD AIDS.* 2009,20(1):52-3.

Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis.* 2000,27(1):53-9.

Brandao,JEC, Sá CAM, Asensi, MD. Contribuição ao estudo soropidemiológico da sífilis em infectados pelo HIV, em hospital universitário da cidade de Rio de Janeiro. *J Bras Doenças Sex Transms.* 2002,14(5):15-19.

BRASIL. Portaria Nº 542 de 22 de dezembro de 1998. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 de dezembro de 1986.

BRASIL. Portaria no 2.472, de 31 de agosto de 2010. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 01 de set 2010. Seção 1, p. 50.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de Controle de DST e AIDS. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis. Brasília, 2007. p.1-24.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle de DST e AIDS. Relatório: primeiros resultados do Estudo-Sentinela Parturiente 2004. Brasília. 2005, Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf>. acesso em: 25 fev 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. Ministério da Saúde, Brasília, nº 68, 4ª Ed. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília. 2005. p.7-53.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. DST em números. Brasília, [s.d.].Disponível em em: <[http:// www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil](http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil)>. Acesso em: 24 jan. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. DST em números. Brasília, [s.d.].Disponível em em: <[http:// www.aids.gov.br/pagina/sifilis-na-gestacao](http://www.aids.gov.br/pagina/sifilis-na-gestacao)>. Acesso em: 25 jan. 2012.

BRASIL. Ministério de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Prevalências e freqüências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Brasília, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Resolução 196/96. 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Bases técnicas para a eliminação da sífilis congênita. Brasília: Programa Nacional de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS, Ministério da Saúde. 1993.

Brown DL, Frank JE. Diagnosis and Management of Syphilis. *Am Fam Phys.* 2003, 1 68(2):283-90.

Buchacz K, Greenberg A, Onorato I, Janssen R. Syphilis epidemics and human immunodeficiency virus (HIV) incidence among men who have sex with men in the United States: implications for HIV prevention. *Sex Transm Dis.* 2005,32(10 Suppl):S73-9.

Carret ML, Fassa AG, da Silveira DS, Bertoldi AD, Hallal PC. Sexually transmitted diseases symptoms in adults: prevalence and risk factors]. *Rev Saude Publica.* 2004,38(1):76-84.

Cates W Jr, Rothenberg RB, Blount JH. Syphilis control. The historic context and epidemiologic basis for interrupting sexual transmission of *Treponema pallidum*. *Sex Transm Dis.* 1996,23(1):68-75.

CDC.Center for Disease Control and Prevention. Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2009. Atlanta, GA, 2010.

CDC.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening--five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011,60(5):133-7.

CDC.Center for Disease Control and prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening: four laboratories, New York City, 2005-2006. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2008,57:872-875.

CDC.Center for Disease Control and Prevention.Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement. Syphilis Surveillance Report, Atlanta, GA, 2007.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Youth risk behavior surveillance United States, 2005. *MMWR* 2006;55. (SS-5). Disponível em. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/SS/SS5505.pdf> (acesso em 20 Jun 2012).

CDC.Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guideline. MMWR Recomm Rep, v. 55, 2006, p.1-94.

CDC.Centers for Disease Control and Prevention. Primary and secondary syphilis among men who have sex with men-New York City,2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2002, 51:853-56. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5138a1.htm> (acesso em: 05 mar 2012).

CDC.Centers for Disease Control and Prevention.. Guidelines for the prevention and control of congenital syphilis. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 1988,37:S1–S13.

Centurion-Lara A, Castro C, Shaffer JM, Van Voorhis WC, Marra CM, Lukehart SA. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. J Clin Microbiol. 1997,35(6):1348-52.

Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. Arch Dis Child. 2008,93(2):105-9.

Chen SY, Gibson S, Katz MH, Klausner JD, Dilley JW, Schwarcz SK, Kellogg TA, McFarland W. Continuing increases in sexual risk behavior and sexually transmitted diseases among men who have sex with men: San Francisco, CA,1999-2001, USA. Am J Public Health. 2002,92(9):1387-8.

Chesson HW, Pinkerton SD, Irwin KL, Rein D, Kassler WJ. New HIV cases attributable to syphilis in the USA: estimates from a simplified transmission model. AIDS. 1999,30;13(11):1387-96.

Clark G, Danbolr N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: an epidemiologic investigation based on re-study of the Boeck-Bruusgaard material. Med Clin North Am. 1964,48:613-623.

Clyne B, Jerrard DA. Syphilis testing. J Emerg Med. 2000,18(3):361-7.

Codes JS, Cohen DA, de Melo NA, Teixeira GG, Leal A dos S, Silva T de J, de Oliveira MP. Screening of sexually transmitted diseases in clinical and non-clinical settings in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2006,22(2):325-34.

Coffin LS, Newberry A, Hagan H, Cleland CM, Des Jarlais DC, Perlman DC. Syphilis in drug users in low and middle income countries. *Int J Drug Policy*.2010,21(1):20-7.

Collis TK, Celum CL. The clinical manifestations and treatment of sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus-positive men. *Clin Infect Dis*. 2001,32:611-622.

Cortes NJ. et al. Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2006, v. 6, p.2497-2499.

Cox DL, Chang P, McDowall AW, Radolf JD. The outer membrane, not a coat of host proteins, limits antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. *Infect Immun*. 1992, 60(3):1076-83.

Creighton, E. T.. Darkfield microscopy for the detection and identification of *Treponema pallidum*, p. 49–62. In S. A. Larsen, E. F. Hunter and S. J. Kraus (ed.), A manual of tests for syphilis. American Public Health Association, Washington, D.C, 1990. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/syphilis/manual-1998/CHAPT1.pdf>. (acesso em: 05 mai 2012).

Cummings MC, Lukehart SA, Marra C, Smith BL, Shaffer J, Demeo LR, Castro C, McCormack WM. Comparison of methods for the detection of *Treponema pallidum* in lesions of early syphilis. *Sex Transm Dis*. 1996,23(5):366-9.

Dal Fabbro MM, Cunha RV, Paniago AM, Lindenberg Ade S, Freitas GM, Nogueira SA. Prospective study on the prevention of vertical transmission of HIV in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, from 1996 to 2001. *Braz J Infect Dis*. 2005, 9(1):20-7.

Domingues RMSM. Sífilis congênita: uma doença secular desafiando o terceiro milênio. *Saúde em Foco*. 1998,17:30-33.

Doroshenko, A.; Sherrard, J.; Pollard, A. J. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *J. Int J STD AIDS*. 2006,17(4):221-7.

Dougan,S.; Evans,B. G.; Elford. J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 2007, 34(10):783-790.

Dowell ME, Ross PG, Musher DM, Cate TR, Baughn RE. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1992,93(5):481-8.

Emerson CR. Syphilis: A review of the diagnosis and treatment. *O Infec Dis J*. 2009,3:143-147.

Engelkens HJ, ten Kate FJ, Vuzevski VD, van der Sluis JJ, Stolz E. Primary and secondary syphilis: a histopathological study. *Int J STD AIDS*. 1991,2(4):280-4.

Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, Blower S. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis*. 2008, 8(4):244-53.

Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: why? *Infect Dis Clin North Am*. 2005, 19(2):311-31.

Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect*. 2004,80(4):255-63.

Ficarra G, Carlos R. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications. *Head Neck Pathol*. 2009,3(3):195-206.

Figueiredo NC, Page-Shafer K, Pereira FE, Miranda AE. Serological markers for hepatitis B virus in young women attended by the Family Health Program in Vitória, Espírito Santo, 2006. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008,41(6):590-5.

Figueiró-Filho EA, Senefonte FR, Lopes AH, de Moraes OO, Souza Júnior VG, Maia TL, Duarte G. [Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007, 40(2):181-7.

Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. *Clin Obstet Gynecol.* 1975, 18(1):183-9.

Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999,75(1):3-17.

Franco A, Aprea L, Dell'Isola C, Faella FS, Felaco FM, Manzillo E, Martucci F, Pizzella T, Sansone M, Simioli F, Simioli S, Izzo CM. Clinical case of seroconversion for syphilis following a needlestick injury: why not take a prophylaxis? *Infez Med.* 2007,15(3):187-90.

Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R, Gwinn, Hickey EK, Clayton R, Ketchum KA, Sodergren E, Hardham JM, McLeod MP, Salzberg S, Peterson J, Khalak H, Richardson D, Howell JK, Chidambaram M, Utterback T, McDonald L, Artiach P, Bowman C, Cotton MD, Fujii C, Garland S, Hatch B, Horst K, Roberts K, Sandusky M, Weidman J, Smith HO, Venter JC. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science.* 1998,17;281(5375):375-88.

Garnett GP, Aral SO, Hoyle DV, Cates W Jr, Anderson RM. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. *Sex Transm Dis.* 1997,24(4):185-200.

Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect.* 2000,76(2):73-9.

Gilson L, Mkanje R, Grosskurth H, Mosha F, Picard J, Gavyole A, Todd J, Mayaud P, Swai R, Fransen L, Mabey D, Mills A, Hayes R. Cost-effectiveness of improved treatment services for sexually transmitted diseases in preventing HIV-1 infection in Mwanza Region, Tanzania. *Lancet*. 1997, 20-27;350(9094):1805-9.

Gratrix J, Plitt S, Lee BE, Ferron L, Anderson B, Verity B, Prasad E, Bunyan R, Zahariadis G, Singh AE. Impact of reverse sequence syphilis screening on new diagnoses of late latent syphilis in Edmonton, Canada. *Sex Transm Dis*. 2012, 39(7):528-30.

Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect*. 2005,81(6):448-52.

Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003,17;290(11):1510-4.

Gonçalves MA, Matos C de C, Spegiorin LC, Oliani DC, Oliani AH, Mattos LC. Seropositivity rates for toxoplasmosis, rubella, syphilis, cytomegalovirus, hepatitis and HIV among pregnant women receiving care at a public health service, São Paulo state, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010,14(6):601-5.

Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, Quinn TC, Critchlow CW, Ashley RL, D'Costa LJ, Ndinya-Achola JO, Corey L, Ronald AR, et al. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 1988,2(1):47-50.

Grinsztejn B, Bastos FI, Veloso VG, Friedman RK, Pilotto JH, Schechter M, Derrico M, Andrade A, Lourenço MC, Moreira RI, Russomano F, Morgado M, Currier JS. Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2006,17(7):473-8.

Guimarães MD, Campos LN, Melo AP, Carmo RA, Machado CJ, Acurcio Fde A; PESSOAS Project Network Group. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and C among adults with mental illness: a multicenter study in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008,31(1):43-7.

Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med.* 1986,104(3):368-76.

Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 2010,48(2):497-502.

Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest.* 2011,121(12):4584-92.

Hoang MP, High WA, Molberg KH. Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol.* 2004,31(9):595-9.

Hogben M. Partner notification for sexually transmitted diseases. *Clin Infect Dis.* 2007, 1;44 Suppl 3:S160-74.

Hogben M, Paffel J, Broussard D, Wolf W, Kenney K, Rubin S, George D, Samoff E. Syphilis partner notification with men who have sex with men: a review and commentary. *Sex Transm Dis.* 2005,32(10 Suppl):S43-7.

Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992, Apr 16;326(16):1060-9.

Hutchinson CM, Hook EW. Syphilis in adults. *Med Clin North Am* 1990,74:1389- 416.

Hyman EL. Syphilis. *Pediatr Rev.* 2006,27(1):37-9.

Inagaki AD, Oliveira LA, Oliveira MF, Santos RC, Araújo RM, Alves JA, Pinheiro KS, Gurgel RQ, Mussi-Pinhata MM. Seroprevalence of antibodies for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis and HIV among pregnant women in Sergipe. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009,42(5):532-6.

Jaffe, H. W., and S. A. Kabins.. Examination of cerebrospinal fluid in patients with syphilis. *Rev. Infect. Dis.* 1982,4:S842–847.

Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1987, 18;316(25):1569-72.

Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann Pharmacother.* 2008,42(2):226-36.

Klausner JD, Wolf W, Fischer-Ponce L, Zolt I, Katz MH. Tracing a syphilis outbreak through cyberspace. *JAMA.* 2000, 26;284(4):447-9.

Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 2006, 19(1):29-49.

Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995,8(1):1-21.

Lee CB, Brunham RC, Sherman E, Harding GK. Epidemiology of an outbreak of infectious syphilis in Manitoba. *Am J Epidemiol.* 1987,125(2):277-83.

Lewis DA, Young H. Syphilis. *Sex Transm Infect.* 2006,82 Suppl 4:iv13-5.

Lima LH, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009, 25(3):668-76.

Lin CC, Gao X, Chen XS, Chen Q, Cohen MS. China's syphilis epidemic: a systematic review of seroprevalence studies. *Sex Transm Dis.* 2006, 33(12):726-36.

Loza O, Patterson TL, Rusch M, Martínez GA, Lozada R, Staines-Orozco H, Magis-Rodríguez C, Strathdee SA; Proyecto Mujer Segura. Drug-related behaviors independently associated with syphilis infection among female sex workers in two Mexico-US border cities. *Addiction.* 2010,105(8):1448-56.

Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, Sonnett P, Hopkins S, Mulcahy F, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*. 2004;351:154-8.

Lukehart S, Hook EW, Baker-Zander SH, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*. Implications for diagnosis and therapy. *Ann Intern Med*. 1988;109:855-62.

Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(7):456-66.

Mahoney JF, Arnold RC, Harris A. Penicillin Treatment of Early Syphilis-A Preliminary Report. *Am J Public Health Nations Health*. 1943;33(12):1387-91.

Marcus U, Bremer V, Hamouda O, Kramer MH, Freiwald M, Jessen H, Rausch , Reinhardt B, Rothaar A, Schmidt W, Zimmer Y; MSM-STD-Sentinel Network. Understanding recent increases in the incidence of sexually transmitted infections in men having sex with men: changes in risk behavior from risk avoidance to risk reduction. *Sex Transm Dis*. 2006;33(1):11-7.

Mathews C, Coetzee N, Zwarenstein M, Lombard C, Guttmacher S, Oxman A, Schmid G. A systematic review of strategies for partner notification for sexually transmitted diseases, including HIV/AIDS. *Int J STD AIDS*. 2002, 13(5):285-300.

Mindel A, Tovey SJ, Timmins DJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. Clinical features. *Genitourin Med*. 1989;65(1):1-3.

Miranda AE, Filho ER, Trindade CR, Gouvêa GM, Costa DM, Ge Oliveira T, França LC, Dietze R. Prevalence of syphilis and HIV using rapid tests among parturients attended in public maternity hospitals in Vitória, State of Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(4):386-91.

Miranda AE, Figueiredo NC, Schmidt R, Page-Shafer K. A population-based survey of the prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and hepatitis C infections, and

associated risk factors among young women in Vitória, Brazil. *AIDS Behav.* 2008, 12(4 Suppl):S25-31.

Miranda AE, Alves MC, Neto RL, Areal KR, Gerbase AC. Seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and syphilis in women at their first visit to public antenatal clinics in Vitória, Brazil. *Sex Transm Dis.* 2001,28(12):710-3.

Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis.* 2006, 1;42(3):337-45.

Morimoto, H.K. et al. Seroprevalence and Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Infection in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients Attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and other Communities in Paraná, Brazil. *Aids Res Hum Retroviruses.* 2005,21(4):256-62.

Naidu NK, Bharucha ZS, Sonawane V, Ahmed I. Comparative study of Treponemal and non-Treponemal test for screening of blood donated at a blood center. *Asian J Transfus Sci.* 2012,6(1):32-5.

Nakashima AK, Rolfs RT, Flock ML, Kilmarx P, Greenspan JR. Epidemiology of syphilis in the United States, 1941-1993. *Sex Transm Dis.* 1996,23(1):16-23.

Nishioka Sde A, Gyorkos TW. Tattoos as risk factors for transfusion-transmitted diseases. *Int J Infect Dis.* 2001,5(1):27-34

Norris SJ, Larsen SA. Treponema and other host-associated spirochetes. In: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology.* Washington, DC: ASM Press. 1995, p.636-51.

Oriel JD. The Scars of Venus. A History of Venereology. *J Clin Pathol.* 1994, 47(8): 776.

Oxman GL, Smolkowski K, Noell J. Mathematical modeling of epidemic syphilis transmission. Implications for syphilis control programs. *Sex Transm Dis.* 1996, 23(1):30-9.

Owusu-Edusei K Jr, Peterman TA, Ballard RC. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis.* 2011,38(1):1-7.

Palmer HM, Higgins SP, Herring AJ, Kingston MA. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect.* 2003,79(6):479-83.

Passos MRL, Goulart Filho RA, Nascimento AVS, Barreto NA. Tratamento de sífilis adquirida com azitromicina. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis.* 2001,13: 27-32.

Peeling RW, Hook EW 3rd. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol.* 2006,208(2):224-32.

Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ.* 2004,82(6):439-46.

Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis.* 2005,32(10 Suppl):S4-10.

Pickering LK. Diagnosis and therapy of patients with congenital and primary syphilis. *Pediatr Infect Dis J.* 1985,4:602-5.

PREFEITURA MUNICIPAL DE VITÓRIA. Município de Vitória: população por região e território de saúde, segundo a faixa etária e sexo – 2009. Vitória: Semus/Cics; 2009.

Quetel C. History of Syphilis. Blackwell Scientific Publications. 1990, Oxford. p.1-17.

Radolf JD, Norgard MV, Brandt ME, Isaacs RD, Thompson PA, Beutler B. Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis. Analysis using a CAT reporter construct. *J Immunol.* 1991,15;147(6):1968-74.

Ramos MC, Curcio BL, Tessaro M, Meneghetti H, Marques LC, Duarte TP. Prevalência da infecção pelo HIV e da soropositividade do VDRL em gestantes. *J Bras Doenças Sex Transm.* 1999,11:25-30.

Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005,16(1):45-51.

Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN et al. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000,33(6): 519-27.

Ribeiro D, Rezende EF, Pinto VM, Pereira GF, Miranda AE. Prevalence of and risk factors for syphilis in Brazilian armed forces conscripts. *Sex Transm Infect.* 2012, 88(1):32-4.

Riviere GR, Wagoner MA, Baker-Zander SA, Weisz KS, Adams DF, Simonson L, Lukehart SA. Identification of spirochetes related to *Treponema pallidum* in necrotizing ulcerative gingivitis and chronic periodontitis. *N Engl J Med.* 1991, 22;325(8):539-43.

Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB Jr. The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. *Arch Intern Med.* 1964,114:792-8.

Rodrigues, E.H.G.; Abath, F.G.C. Doenças sexualmente transmissíveis em pacientes infectados com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2000,33(1):47-52.

Rolfs RT, Goldberg M, Sharrar RG. Risk factors for syphilis: cocaine use and prostitution. *Am J Public Health*. 1990,80(7):853-7.

Rompalo AM, Cannon RO, Quinn TC. Association of biologic false positive reaction for syphilis with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992,165:1124-26.

Rose M. Origins of Syphilis. *Archaeology*.1997,50(1).

Rothschild BM. History of syphilis. *Clin Infect Dis*. 2005,15;40(10):1454-63.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Sífilis e outras Doenças Sexualmente Transmissíveis. In: *Dermatologia*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001 ,p.489-500.

Saraceni V; Domingues RMSM, Velozzo V, Lauria, L M, Dias MAB, Ratto KMN, Durovni B., Vigilância da sífilis na gravidez. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2007,16(2): 103 – 111.

Saraceni V. Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação da sífilis congênita do município do rio de janeiro, 1999 – 2000. [Tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública; 2005. 117p. Doutorado em saúde pública.

Sartin JS, Perry HO. From mercury to malaria to penicillin: the history of the treatment of syphilis at the Mayo Clinic--1916-1955. *J Am Acad Dermatol*. 1995, 32(2 Pt 1):255-61.

Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*. 2007,34(7 Suppl):S5-10.

Schmid GP. Serologic screening for syphilis. Rationale, cost, and realpolitik. *Sex Transm Dis*. 1996,23(1):45-50.

Sefton AM. The Great Pox that was...syphilis. *J Appl Microbiol*. 2001,91(4):592-6.

Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2010, 15;51(6):700-8.

Simms I, Broutet N. Congenital syphilis re-emerging. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008,6(4):269-72..

Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*. 1999,12(2):187-209.

Sparling PF. Diagnosis and treatment of syphilis. *N Engl J Med*. 1971, 25;284(12):642-53

St Louis ME, Wasserheit JN. Elimination of syphilis in the United States. *Science*. 1998,17;281(5375):353-4

St Louis ME. Strategies for syphilis prevention in the 1990s. *Sex Transm Dis*. 1996, 23(1):58-67.

Szwarcwald C, Barbosa Júnior A, Miranda AE, Paz LC. Resultados do estudo sentinela-paturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. *DST - J Bras Doenças Sex Transm*. 2007,v.19, n.3-4, p.128-133.

Szwarcwald CL, de Carvalho MF, Barbosa Júnior A, Barreira D, Speranza FA, e Castilho EA. Temporal trends of HIV-related risk behavior among Brazilian military conscripts, 1997-2002. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005,60(5):367-74.

Talhari S, Cortez CCT. Sífilis In: FOCACCIA & VERONESI. *Tratado de Infectologia*, Editora Atheneu, 4ª edição - 2 vols,p.1405-11. São Paulo. 2009.

Temmerman M, Gichangi P, Fonck K, Apers L, Claeys P, Van Renterghem L, Kiragu D, Karanja G, Ndinya-Achola J, Bwayo J. Effect of a syphilis control programme on pregnancy outcome in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Infect*. 2000, 76(2):117-21.

Wellinghausen N, Dietenberger H. Evaluation of two automated chemiluminescence immunoassays, the LIAISON Treponema Screen and the ARCHITECT Syphilis TP, and the Treponema pallidum particle agglutination test for laboratory diagnosis of syphilis. Clin Chem Lab Med. 2011,49(8):1375-7.

World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. WHO: Geneva, WHO/HIV AIDS/2001

World Health Organization. Global Strategy for Intervention and Control of Sexually Transmitted Infections: 2006-2015. Geneva, 61p, 2007.

Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. Sex Transm Infect. 2000, 76(5):403-5.

Young H. Syphilis. Serology. Dermatol Clin. 1998,16(4):691-8.

Young H, Moyes A, McMillan A, Patterson J. Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: screening or confirmatory test? J Clin Pathol. 1992,45(1):37-41.

Zalka A, Grossman ME, Silvers DN. "Seronegative" syphilis in AIDS. Ann Intern Med. 1991, 15;114(6):521-2.

Zellan J, Augenbraun M. Syphilis in the HIV-infected patient: an update on epidemiology, diagnosis, and management. Curr HIV/AIDS Rep. 2004,1(3):142-7.

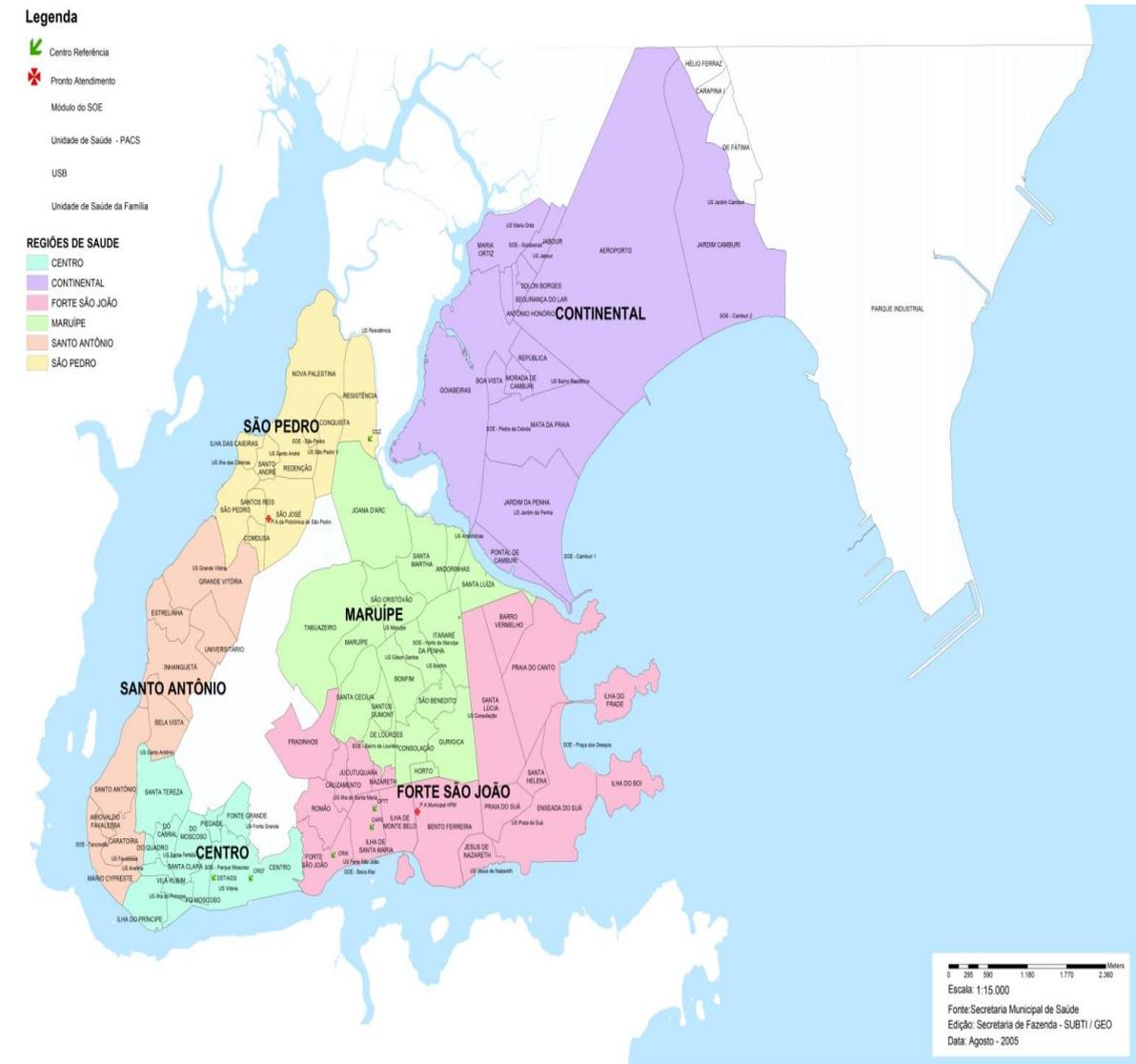
Zenker PN, Berman SM. Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. Pediatr Infect Dis J. 1991,10:516-22.

Zimmer C. Infectious diseases. Isolated tribe gives clues to the origins of syphilis. Science. 2008,18;319(5861):272.

Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. Clin Infect Dis. 2007, 1;44(9):1222-8.

## ANEXOS

### ANEXO A - Regiões de Saúde do Município de Vitória



## **ANEXO B - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido**

Prezado (a) Senhor (a)

Você está sendo convidado a participar de um estudo populacional sobre infecção pelos vírus HTLV-I/II em regiões de saúde do município de Vitória, Brasil. Estes vírus podem ser transmitidos pela amamentação, na gravidez, na transfusão sanguínea, ao compartilhar seringas e nas relações sexuais. É preciso esclarecer que o HTLV não é HIV, o vírus da AIDS. Ambos são da mesma família, mas o HTLV não causa os mesmos efeitos do HIV. Embora 95% dos portadores do HTLV não manifestem sintomas, outros 5% apresentam, no entanto, problemas de saúde, como um tipo de leucemia e problemas neurológicos graves, em casos mais agudos.

Este estudo também pretende coletar informações sobre dados pessoais, condições de moradia, uso de drogas, comportamento sexual, histórico de transfusões e de outros fatores que podem influir na infecção pelo agente etiológico do estudo. As informações serão usadas para implementar programas de saúde, desenvolver ações de educação, prevenção e promoção da saúde. Nós planejamos incluir aproximadamente 1500 participantes distribuídos nas 6 regiões de saúde do município de Vitória.

Sua participação no estudo não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Enfatizamos que ela será de grande importância, pois permitirá uma avaliação dessa doença viral que, até então, é desconhecida nesta população, que a partir do mesmo, possam ser elaboradas estratégias de prevenção e assistência que possam melhorar a qualidade de vida.

Se você concordar em participar do estudo, você irá responder a um questionário e será coletada uma amostra de 10 mL sangue para a realização dos exames sorológicos para pesquisa de anticorpos anti-HTLV-I/II. Em alguns casos poderá ser necessária uma segunda coleta para a confirmação de resultados.

Com sua permissão, o excedente da amostra de sangue coletada será estocado para possíveis estudos sobre os vírus das hepatites B e C ou outras doenças infecciosas. Nesse momento nós ainda não sabemos que tipo de estudo sobre as hepatites B e C e outras doenças infecciosas poderão ser feitos com o sangue coletado, mas não realizaremos testes que envolvam os seus genes. As amostras serão identificadas através de um número de registro e pelo seu nome, pois precisamos enviar para você os resultados dos exames realizados. Este questionário e os resultados dos exames ficarão arquivados no Núcleo de Doenças Infecciosas (UFES) com os responsáveis pela pesquisa.

Não haverá nenhum risco envolvendo os participantes, assim como não haverá custos ou pagamentos pela aceitação em participar desse estudo.

Os resultados serão entregues por profissional treinado que lhe dará informações e esclarecimentos sobre esta infecção. Caso você tenha um resultado positivo no exame realizado, você será contatado imediatamente e encaminhado para atendimento no serviço de neurologia do Hospital Universitário Dr. Cassiano Antonio de Moraes – HUCAM.

Se em algum momento no futuro o sangue estocado for usado e algum resultado for importante para a sua saúde nós nos empenhamos para contatá-lo e informá-lo, isso se você permitir que seu sangue seja estocado. Se você não concordar que seu sangue seja estocado, isto não invalida a sua participação neste estudo.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os resultados da pesquisa serão publicados sem qualquer identificação dos participantes.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço de um dos pesquisadores os mesmos estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

---

Assinatura do participante

---

Testemunha

---

Assinatura do entrevistador

---

Assinatura do responsável pela pesquisa

Maria do Perpetuo Socorro Vendramini Orletti

Farmacêutica-Bioquímico

Mestranda do Núcleo de Doenças Infecciosas - UFES

Cel: (27)9988-2102

Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira

Universidade Federal do Espírito Santo

Núcleo de Doenças Infecciosas

Av. Marechal Campos, 1468 – ES – CEP 29040-091 – Tel.: (27) 3335-7210

## ANEXO C – QUESTIONÁRIO

Número da amostra:	Data da coleta:
Unidade de Saúde:	Região:
Se você não quiser responder uma determinada pergunta, você não precisa, mas gostaríamos que respondessem o maior número possível. Como eu disse antes, todas as suas respostas são confidenciais e somente os pesquisadores terão acesso aos resultados.	
<b>Parte A – QUESTÕES DEMOGRÁFICAS</b>	
A1.Nome (Iniciais):	
A2.Gênero: 1 Masculino 2.Feminino	A3.Naturalidade (Cidade-Estado):.....
A4.Data de nascimento: / /	A5.Idade: .....anos
A6.Qual seu maior grau de escolaridade (em anos):	
1-Analfabeta 2- 1 a 4 anos 3- 5 a 8 anos 4- 9 a 11 anos 5- 12 ou mais	
A7.Endereço(Rua/nº):	
A8.Bairro:	CEP:
A9.Estado civil: 1-Solteiro(a) 2-Casado(a) 3-Vive junto maritalmente 4-Separado/Divorciado(a) 5-Viuvo(a)	
A10.Profissão:	
A11.Renda familiar: 1.Até 1 salário mínimo 2.De 1 a 3 SM 3. De 3,1 a 5 SM 4.Mais de 5 SM	
A12.Raça/Cor: (auto-definição): 1-Branca 2-Preta 3-Parda 4-Amarela 5-Indígena 99-Sem informação	
A13.Raça/Cor: (entrevistador): 1-Branca 2-Preta 3-Parda 4-Amarela 5-Indígena 99-Sem informação	
<b>Parte B – PADRÃO MORADIA/SANITÁRIO:</b>	
B1.Tempo de residência no endereço atual:.....	
B2.Número de pessoas que habitam na mesma residência:.....	
B3.Tipo de casa: 1-Tijolo/Adobe 2-Taipa revestido 3-Taipa não revestido 4-Madeira 5-Material aproveitado 6-Outros	
B4.Abastecimento de água: 1- Rede pública 2-Poço ou nascente 3-Outros	
B5.Tratamento de Água no domicílio: 1-Filtração 2-Fervura 3-Cloração 4-Sem tratamento	
B6.Destino do Esgoto (fezes/urina): 1-Sistema de esgoto 2-Fossa 3-Céu aberto	
B7.Destino do lixo: 1-Coleta pública 2-Queimado/Enterrado 3-Céu aberto	
<b>Parte C – USO DE ALCOOL E DROGAS:</b>	
C1.Você atualmente fuma cigarros? 0.Não 1.Sim	
C2.Quantos cigarros/dia? .....	
C3.Quantas vezes nos últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de vinho, cerveja ou outro tipo de bebida alcoólica? .....	
C4.Nos ultimos 30 dias, nos dias em que você bebeu vinho, cerveja ou outra bebida alcoólica, quantas doses você tomou em um dia, em média?.....	
(conversão aproximada: 1 dose = 1 copo de vinho ou 1 copo de cerveja ou 1 dose de destilado (cachaça)	
C5.Você já utilizou alguma droga?	
C5.1.Maconha: 0-Não 1-Sim	
C5.2.Anfetaminas: 0-Não 1-Sim	
C5.3.Barbitúricos (benzodiazepínicos): 0-Não 1-Sim	
C5.4.Ecstasy: 0-Não 1-Sim	
C5.5.Craque ou pedra: 0-Não 1-Sim	
C5.6.Cocaina em pó: 0-Não 1-Sim	
C5.7.Outra droga (qual?) .....	
C6.Você já utilizou alguma droga nos últimos 6 meses?	
C6.1.Maconha: 0-Não 1-Sim	
C6.2.Anfetaminas: 0-Não 1-Sim	
C6.3.Barbitúricos (benzodiazepínicos): 0-Não 1-Sim	
C6.4.Ecstasy: 0-Não 1-Sim	
C6.5.Craque ou pedra: 0-Não 1-Sim	
C6.6.Cocaina em pó: 0-Não 1-Sim	
C6.7.Outra droga (qual?) .....	

- C7. Você já utilizou drogas injetáveis? 0-Não 1-Sim  
 C8. Quantos anos você tinha quando injetou drogas de rua pela primeira vez?.....  
 C9. Durante os últimos 6 meses, você injetou drogas? 0-Não 1-Sim  
 C10. Você já compartilhou agulhas com outros indivíduos para injetar drogas? 0-Não 1-Sim 3-Não Sabe/Não lembra.

#### Parte D – HISTÓRIA SEXUAL E REPRODUTIVA

- D1. Você está atualmente em atividade sexual? 0-Não 1-Sim  
 D2. Quantos parceiros sexuais você teve no último ano?.....  
 D3. Comportamento sexual: 1-Heterossexual 2- Homo/Bissexual  
 D4. Uso de preservativo: 1- Usa regularmente 2-Usa raramente 3-Nunca usa  
 D5. Já teve alguma DST? 0-Não 1-Sim Qual?..... 3- Não sabe/Não lembra  
 D6. Você já engravidou? 0-Nunca 1-Sim 3- Não se aplica  
 D7. Se sim, quantas gestações teve?..... 3- Não se aplica  
 D8. Número de Filhos nascidos vivos( ) Abortos espontâneos( ) Abortos provocados( ) Não se aplica( )  
 D9. Você está grávida? 0-Não 1-Sim 3- Não se aplica  
 D10. Você já sofreu abuso sexual? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra

#### Parte E – SAÚDE E OUTRAS INFORMAÇÕES

- E1. Você foi amamentado? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E2. Se foi, até qual idade?.....  
 E3. Você já recebeu transfusão sanguínea em algum momento? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E4. Se sim, quando e onde foi feita sua mais recente transfusão?.....  
 E5. Você já fez alguma cirurgia? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E6. Quantas cirurgias você fez?.....  
 E7. Quais cirurgias foram realizadas?.....  
 E8. Em seus familiares há relatos de história de doença neurológica? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E9. Se sim, qual o grau de parentesco?.....  
 E10. Qual doença o familiar apresenta?.....  
 E11. Você já fez tatuagens? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E12. Se sim, há quanto tempo?.....  
 E13. Você tem alguma doença hematológica? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E14. Se sim, qual doença?.....  
 E15. Em seus familiares há relatos de história de doença hematológica? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E16. Se sim, qual doença?.....  
 E17. Você já foi vacinado contra o vírus da Hepatite B? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E18. Quantas doses você recebeu?.....  
 E19. Você já apresentou sintomas de hepatite (icterícia ou urina escura)? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E20. Se sim, você procurou atendimento médico? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E21. Foi confirmado o diagnóstico de Hepatite? 0-Não 1-Sim 3-Não sabe /Não lembra  
 E22. Se sim, qual vírus foi identificado na ocasião do diagnóstico? .....

NOSSA ENTREVISTA CHEGOU AO FIM, MUITO OBRIGADO POR SUA PARTICIPAÇÃO!

## ANEXO D – Carta de Aprovação 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 07 de julho de 2010.

Da: Profa. Dr<sup>a</sup>. Ethel Leonor Noia Maciel  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. (a) Fausto Edmundo Lima Pereira  
Pesquisador (a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV 1/2) em regiões de saúde do município de Vitória - ES"**.

Senhor (a) Pesquisador (a),

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa nº. 089/10 intitulado: **"Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV 1/2) em regiões de saúde do município de Vitória - ES"** e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 23 de junho de 2010.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,

  
Prof.<sup>a</sup> Ethel Leonor Noia Maciel  
COORDENADORA  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Centro de Ciências da Saúde/UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde  
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.  
Telefax: (27) 3335 7504

## ANEXO E – Carta de Aprovação 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 26 de abril de 2012.

De: Prof. Dr. Adauto Emmerich Oliveira  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

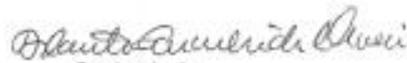
Para: Prof. (a) Fausto Edmundo Lima Pereira  
Pesquisador (a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado "**Prevalência de infecção pelo vírus linfotróficos de células T humanas (HTLV 1e2) em regiões de saúde no município de Vitória-ES.**"

Senhor (a) Pesquisador (a),

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar a **Solicitação de Inclusão de Exames**, do projeto nº. 089/10, intitulado: "**Prevalência de infecção pelo vírus linfotróficos de células T humanas (HTLV 1e2) em regiões de saúde no município de Vitória-ES**" e, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** a referida solicitação em Reunião Ordinária, realizada em 25/04/2012.

Lembramos que, cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2, letra "c".

Atenciosamente,

  
Coordenador do  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CER/PES

Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091,  
Telefax: (27) 3335 7211