

**Andressa Bolzan Degaut**

**Análise da concordância de um teste rápido treponêmico com um teste VDRL com vistas ao seu emprego na triagem reversa da sífilis em gestantes durante o pré-natal no Brasil.**

**Vitória, 2013**

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

**Andressa Bolzan Degaut**

**Análise da concordância de um teste rápido treponêmico com um teste VDRL com vistas ao seu emprego na triagem reversa da sífilis em gestantes durante o pré-natal no Brasil.**

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 grau de Mestre em Doenças Infecciosas.  
Orientador: Prof. Dr. Reynaldo Dietze

Vitória

2013

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

---

Bolzan Degaut, Andressa  
B694a      Análise da concordância de um teste rápido treponêmico com  
um teste VDRL com vistas ao seu emprego na triagem reversa da  
sífilis em gestantes durante o pré-natal no Brasil / Andressa Bolzan  
Degaut. – 2013.  
82 f. Ilus.

Orientador: Reynaldo Dietze.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Espírito  
Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Sífilis. 2. Cuidado pré-natal. 3. Gestantes. Dietze,  
Reynaldo. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de  
Ciências da Saúde. III. 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

A mestranda ANDRESSA BOLZAN DEGAUT apresentou a dissertação intitulada **“Análise da concordância de um teste rápido treponêmico com um teste VDRL com vistas ao seu emprego na triagem reversa da sífilis em gestantes durante o pré-natal no Brasil”** em sessão pública, no dia 13 de setembro de 2013, 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  **aprovar** ( ) **reprovar** a dissertação para habilitar a farmacêutica ANDRESSA BOLZAN DEGAUT a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 13 de agosto de 2013

Profª. Dra. Geisa Baptista Barros  
(Membro Externo)

Profª. Dra. Angelica Espinosa Barbosa Miranda  
(Membro Interno)

Prof. Dr. Reynaldo Dietze  
(Orientador)

Dedico este trabalho ao marido e companheiro Marcos Degaut,  
que me incentivou, auxiliou e deu força para  
finalizar essa dissertação.

Aos meus pais e irmãos que, incondicionalmente,  
me apoiam em todos os momentos.

## **AGRADECIMENTOS**

Tenho que agradecer a muitos, mas seria inviável citar todos que, de alguma forma, me deram força e me apoiaram para desenvolver e finalizar esse trabalho.

Muito obrigada a todos vocês!

Em primeiro, agradeço à Angélica Espinosa e à Lilian Amaral Inocêncio que me ajudaram e me incentivaram a dar o primeiro passo, que foi ingressar no mestrado. Sem o apoio de vocês esse trabalho não seria uma conquista hoje.

Ao Departamento de DTS/Aids/HV que cedeu as informações contidas no banco de dados do Estudo Sentinela Parturientes 2010/2011 para que eu pudesse utilizá-lo para gerar informações relevantes à saúde pública.

Aos amigos Moisés Pallaci e Rodrigo Ribeiro Rodrigues que a todo momento respondiam às minhas dúvidas, incertezas e desespero pela falta de tempo para finalizar o trabalho. Adoro vocês!

Agradeço a consideração do meu orientador, Reynaldo Dietze, que me acolheu como aluna e se dispôs a me orientar sem restrições. Obrigada pelo apoio e pela calma em conduzir o processo.

Nada desse trabalho seria possível sem a equipe da UCS, Rosa Dea, Andrea, Luiz Gustavo e Leonardo Motta, que trabalhou incansavelmente e de maneira muito organizada para a formulação dos materiais, processamento das amostras e produção do banco de dados. As nossas intermináveis reuniões foram muito válidas e geraram ótimos resultados.

Não poderia deixar de citar o amigo e companheiro de trabalho, Edivaldo Luiz Santos. Começamos, nesse projeto, o nosso primeiro trabalho juntos. Muito bom lembrar do nosso riso fácil no final das reuniões, por cansaço! Obrigada pelas viagens e pela companhia!

Um grande abraço à Maria Luiza Bazzo, que foi o meu apoio técnico em vários momentos profissionais e de desenvolvimento deste trabalho. Sou muito grata à sua

paciência e disposição em compartilhar conhecimentos. Espero que nossos caminhos profissionais ainda se cruzem muitas vezes.

Aos profissionais do Departamento de DST/Aids/HV que, dentro das suas especificidades de trabalho, me ajudaram a entender e interpretar os números, organizaram e realizaram a logística de insumos e disponibilizaram tempo, informações e conhecimentos que foram valiosos para este trabalho. Muito obrigada Gerson Fernando, Alessandro, Luana, Ana Roberta, Silvano, Ronaldo e Luiz Rossini. Um “muito obrigada” especial para Anderson Alvarenga, por ter me “salvado” com o banco de dados do estudo.

Não poderia deixar de agradecer à Tia Marlene Bolzan, que me acolheu com muito carinho em seu lar durante as minhas muitas idas à Vitória. Tia, muito obrigada pela generosidade e parabéns pela família linda que você tem.

Com certeza, várias pessoas que colaboraram não foram citadas, mas deixo meu carinho e meu agradecimento.

Agradecimento único e especial a Deus. Sem Ele, nada é possível!

*“O sonho encheu a noite  
Extravasou pro meu dia  
Encheu minha vida  
E é dele que eu vou viver  
Porque sonho não morre”*

*Adélia Prado*

## RESUMO

**Introdução:** Este estudo utilizou como fonte de dados as informações obtidas no Estudo Sentinela Parturientes 2010/1011 do Ministério da Saúde. **Objetivos:** Analisar a concordância de um teste rápido treponêmico com um teste VDRL e com o fluxograma de testes utilizados na rotina laboratorial para diagnóstico de sífilis no Brasil. Avaliar a frequência do cumprimento das recomendações do protocolo ministerial preconizado para o diagnóstico da sífilis durante o pré-natal e parto. **Métodos:** Foram selecionadas amostras de soro de 2.426 parturientes, de um total de 38.393, que preencheram os critérios para coleta de sangue: teste rápido reagente para sífilis no momento da internação ou ausência de testagem para sífilis durante o pré-natal. Estas amostras eram enviadas para o laboratório de referência do estudo onde realizava-se o teste VDRL e se reagente, realizava-se o teste TPHA - Fluxograma do estudo. O teste Kappa foi utilizado para análise de concordância entre os testes rápido e VDRL. Calculou-se também o percentual de concordância entre os resultados finais do fluxograma e teste rápido realizado na maternidade. A análise descritiva dos resultados do estudo incluiu dados sócio-demográficos das parturientes e informações sobre as consultas de pré-natal. **Resultados:** O teste rápido treponêmico apresentou concordância de 83,4% (Kappa), quando comparado ao teste não treponêmico VDRL. O teste rápido foi positivo em 95,6% das 298 parturientes que tiveram laudo laboratorial reagente para sífilis de acordo com o fluxograma utilizado (VDRL e TPHA reagente). Das 303 parturientes reagentes para sífilis no estudo, 32,3% estavam na faixa etária de 30 a 39 anos, 38% apresentaram grau de escolaridade entre a 5ª e 8ª série incompleta do ensino fundamental e 51,7% eram da raça/cor parda. A grande maioria das parturientes (91,7%) realizaram o pré-natal, 74,3% (225) realizaram o teste 1 de VDRL, sendo que destas, 41,3% tinham resultado não reagente. Das 38,3% (116) gestantes que realizaram o teste 2 de VDRL, 36,2% ainda tinham resultado não reagente neste. **Conclusão:** O teste rápido treponêmico apresentou concordância excelente com o VDRL e, diante da ampliação da sua utilização no pré-natal, pode ser considerado como parâmetro para indicar o início imediato do tratamento para sífilis em gestantes.

Devido ao alto percentual de concordância (95,6%) com o laudo laboratorial (VDRL e TPHA positivos), o TR pode aumentar a resolutividade no diagnóstico e tratamento das gestantes, ainda na consulta pré-natal, sem necessidade de aguardar o diagnóstico laboratorial. Considerando as mulheres reagentes no momento do parto, podemos concluir que as gestantes ainda estão adquirindo sífilis durante a gestação e que o cumprimento do protocolo ministerial para as duas sorologias durante o pré-natal e também no momento do parto, deve ser ampliado. Neste contexto, o teste rápido pode desempenhar um papel fundamental para promover o diagnóstico precoce das gestantes e consequente tratamento adequado, visando a quebra da cadeia de transmissão da doença e redução da sífilis congênita.

**Palavras-chave:** Sífilis; Pré-natal; Triagem reversa com teste rápido; Protocolo de teste no pré-natal e parto.

## ABSTRACT

**Introduction:** The present study used information from the *Sentinel Childbirth Study* for 2010/2011 (Estudo Sentinela Parturientes) under the Ministry of Health as source of data. **Objectives:** To analyze the concordance of a rapid treponemal test with a VDRL test and with laboratory routine flow sheet testing used for syphilis diagnosis in Brazil. To assess how often the ministerial protocol recommendations for syphilis diagnosis during the mother's prenatal and delivery periods have been complied. **Methods:** serum samples from 2.426 women ready to give birth were selected out of a total of 38.393, who met the criteria for blood sampling: positive results for syphilis diagnosed by means of rapid test at the time of admission in a hospital or the absence of a syphilis screening during prenatal period. These samples were sent to the study reference laboratory where the VRDL test would be carried out. In case of a positive finding, the test TPHA – study flow chart, would be carried out. The Kappa test was used to analyze the concordance between rapid and VDRL tests. The frequency of agreement between the final results of the flow chart and the rapid test performed at the maternity hospital was also calculated. The descriptive analysis of the study results also includes socio-demographic data from the women ready to give birth and information on prenatal medical consultations. **Results:** The rapid treponemal test presented a concordance of 83.4% (Kappa) when compared to the non-treponemal VDRL test. The rapid test was positive to 95.6% of the 298 expectant mothers who had a syphilis positive laboratory result according to the procedures used (VDRL and reagent TPHA). Of the 303 expectant mothers with a positive result for syphilis, 23.3% were between 30-39 years old; 38% were between the 5<sup>th</sup> and the 8<sup>th</sup> grade (incomplete) of middle school or its equivalent; and 51.7% were brown-skinned individuals. Most of the expectant mothers (91.7%) had prenatal tests performed; 74.3% (225) had the test 1 for VDRL, of which 41.3 had a non-reactive result. Of the 38.3% (116) expectant mothers who got the test 2 for VDRL, 36.2% had a non-reactive result. **Conclusion:** The rapid treponemal test presented an outstanding concordance with the VDRL test, and considering the growth in its use during the prenatal period, it can be considered as a parameter to indicate the immediate beginning of treatment for syphilis in expectant mothers. Due to

the high frequency of agreement (95.6%) with laboratory results (VDRL e positive TPHA), the rapid test can improve diagnosis and treatment to expectant mothers during prenatal medical consultations, with no need to wait for the laboratory result. Considering women with a positive result at the delivery moment, we can conclude that expectant mothers are still acquiring syphilis during pregnancy. We can also conclude that the compliance of the ministerial protocols for both tests during prenatal period and at the delivery moment should be broadened. In this context, the rapid test can perform a crucial role in promoting early diagnosis for expectant mothers and provide the due treatment, aiming to reduce congenital syphilis and to break the syphilis transmission chain.

**Key words:** Syphilis; Prenatal; Reverse screening with rapid test; Test protocols during prenatal and delivery periods.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Fluxograma das amostras de soro do estudo.....	41
<b>Figura 2</b>	Fluxograma com o número final de amostras de soro consideradas para análise de concordância do TR.....	48
<b>Figura 3</b>	Fluxograma laboratorial das amostras de soro.....	51

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Resultados dos testes VDRL e TR nas amostras de soro.....	48
<b>Tabela 2</b>	Resultados dos testes TR e VDRL nas amostras de soro, com títulos.....	49
<b>Tabela 3</b>	Resultado do teste TPHA nas 70 amostras com resultados discordantes entre Teste Rápido reagente e VDRL não reagente.....	50
<b>Tabela 4</b>	Resultados do teste rápido treponêmico nas amostras que apresentaram resultado reagente no VDRL e não reagente no TPHA.....	51
<b>Tabela 5</b>	Resultados do teste rápido treponêmico nas amostras que apresentaram resultado reagente no VDRL e reagente no TPHA.....	52

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Taxa de detecção de sífilis em gestante (por 1.000 nascidos vivos) por região e ano de notificação. Brasil, 2005 a 2011 <sup>1 2</sup> .....	25
<b>Gráfico 2</b>	Taxa de incidência de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade (por 1.000 nascidos vivos) por região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 1998 a 2011 <sup>1 2</sup> .....	26
<b>Gráfico 3</b>	Distribuição da amostra de parturientes por região do Brasil.....	43
<b>Gráfico 4</b>	Faixa etária e raça/cor auto declarada das parturientes do estudo.....	44
<b>Gráfico 5</b>	Escolaridade das parturientes do estudo.....	44
<b>Gráfico 6</b>	Realização do pré-natal e número de consultas das parturientes do estudo.....	45
<b>Gráfico 7</b>	Realização do teste 1 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes do estudo.....	46
<b>Gráfico 8</b>	Realização do teste 2 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes do estudo.....	46
<b>Gráfico 9</b>	Coleta de amostra para teste VDRL no momento do parto para as parturientes do estudo.....	47
<b>Gráfico 10</b>	Distribuição da amostra das parturientes reagentes para sífilis por região do Brasil.....	53
<b>Gráfico 11</b>	Faixa etária e raça/cor auto declarada das parturientes reagentes para sífilis.....	53
<b>Gráfico 12</b>	Escolaridade das parturientes reagentes para sífilis.....	54
<b>Gráfico 13</b>	Realização do pré-natal e número de consultas das parturientes reagentes para sífilis.....	55
<b>Gráfico 14</b>	Realização do teste 1 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes reagentes para sífilis.....	55
<b>Gráfico 15</b>	Realização do teste 2 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes reagentes para sífilis.....	56
<b>Gráfico 16</b>	Coleta de amostra para teste VDRL no momento do parto para as parturientes reagentes para sífilis.....	57

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aids – acquired immunodeficiency syndrome

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AZT – Azidotimidina ou Zidovudina

BPLC – Boas Práticas de Laboratório Clínico

CCP – Centro de Coordenação do Projeto

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CTA – Centro de Testagem e Aconselhamento

DDST/Aids/HV – Departamento de DST/Aids/Hepatites Virais

DFA-Tp – Direct Fluorescent-antibody Testing for *T. pallidum*

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DST – Doença Sexualmente Transmissível

EDTA – Ácido Etileno Diamil Tetracético

ELISA – Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay

EUA – Estados Unidos da América

FTA-Abs – Fluorescent Treponemal Antibody absorption

HIV – Human immunodeficiency Virus

HPV – Human Papilloma Virus

HSH – Homens que Fazem Sexo com Homens

HSV – Herpes Simplex Virus

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Índice de Concordância

LCR – Líquido Céfalo-Raquidiano

LPHA/UCS – Laboratório de Pesquisa em HIV/Aids da Universidade de Caxias do Sul

MS – Ministério da Saúde

NDI – Núcleo de Doenças Infecciosas

NEJM – New England Journal of Medicine

NIP – Número de Identificação da Parturiente

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Polimerase Chain Reaction

POP – Procedimento Operacional Padrão

QRD – Questionário de Registro de Dados

R.C.F – Relative Centrifugal Force

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RIT – Rabbit Invectivity tests

RPR - Rapid Plasma Reagin

SC – Sífilis Congênita

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificações

SPSS – Satatistical Package for for Social Sciences

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TPHA – Treponema Pallidum Haemagglutination Test

TPI – *Treponema pallidum* Immobilization

TR – Teste Rápido

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

WB – Western Blot

WHO – World Health Organization

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
1.1 HISTÓRIA DA SÍFILIS.....	19
1.2 CARACTERÍSTICAS DA SÍFILIS .....	21
1.3 EPIDEMIOLOGIA DA SÍFILIS .....	23
1.3.1 Sífilis no mundo .....	23
1.3.2 Sífilis no Brasil.....	25
1.4 ESTUDOS SENTINELA PARTURIENTES NO BRASIL .....	27
1.5 METODOLOGIAS DIAGNÓSTICAS PARA SÍFILIS .....	28
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	36
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	37
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	37
4.2 PERÍODO DO ESTUDO.....	37
4.3 POPULAÇÃO ALVO DO ESTUDO .....	37
4.4 DEFINIÇÃO DO NÚMERO DA AMOSTRA PARA O ESTUDO .....	38
4.5 FORMULÁRIOS E TESTE SOROLÓGICOS UTILIZADOS NO ESTUDO .....	38
<b>4.5.1 Questionário de registro de dados – QRD</b> .....	39
<b>4.5.2 Kits utilizados no estudo para diagnóstico sorológico da sífilis</b> .....	40
4.6 PROCEDIMENTOS COM AS AMOSTRAS DE SORO NO LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA .....	40
<b>4.6.1 Análises laboratoriais</b> .....	41
4.6.1.1 Diagnóstico Sorológico da Infecção pelo <i>T. Pallidum</i> .....	41
4.7 ANÁLISE DOS DADOS.....	42
4.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	42
<b>5 RESULTADOS</b> .....	43
5.1 INFORMAÇÕES SÓCIODEMOGRÁFICAS.....	43
5.2 CONSULTAS E TESTES SOROLÓGICOS PARA SÍFILIS DURANTE O PRÉ-NATAL .....	45
5.3 ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA DO TESTE RÁPIDO TREPONÊMICO .....	47

<b>5.3.1 Concordância entre o TR e o VDRL .....</b>	<b>48</b>
<b>5.3.2 Concordância entre TR e fluxograma laboratorial.....</b>	<b>50</b>
<b>5.4 PARTURIENTES REAGENTES PARA SÍFILIS NO ESTUDO .....</b>	<b>52</b>
<b>5.4.1 Características sociodemográficas .....</b>	<b>53</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>58</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Este trabalho utilizou como fonte de dados as informações do Estudo Sentinela Parturientes 2010/2011, realizado pelo Ministério da Saúde (MS), cujo objetivo foi estabelecer tendências temporais da infecção por HIV e sífilis em amostras representativas das cinco regiões do Brasil.

No Estudo Sentinela Parturientes de 2006, que antecedeu o Estudo Sentinela 2010/2011, a prevalência de sífilis em parturientes foi de 1,1%, sendo que apenas 16,9% das parturientes arroladas no estudo realizaram dois testes de VDRL durante o pré-natal (SZWARCOWALD et al., 2007). Esta baixa adesão na realização do VDRL, aliada às deficiências da rede laboratorial do País no retorno de resultados às gestantes e à falta de padronização e subjetividade do teste VDRL, motivou a inclusão, através de portaria ministerial (Nº 77 de 12/01/2012), de um teste rápido treponêmico nos serviços que realizam pré-natal na rede do Sistema Único de Saúde. A utilização do teste rápido treponêmico na consulta do pré-natal teria por objetivo agilizar o diagnóstico e a abordagem terapêutica da gestante quando indicado, diminuindo desta forma a transmissão congênita da doença. Os testes rápidos treponêmicos são de fácil execução, não necessitando de estrutura laboratorial para sua realização, além da vantagem de permitir um resultado em aproximadamente 15 minutos. Esta abordagem foi incorporada pelo Projeto Rede Cegonha do MS iniciado em dezembro de 2011. Este projeto tem como meta a implantação do teste rápido em 100% dos serviços de atenção primária até 2015.

A presente dissertação utilizou os dados de um subgrupo de 2426 parturientes do projeto Sentinela 2010/2011, que preencheram os critérios para coleta de amostra de sangue para pesquisa laboratorial de sífilis. Neste subgrupo analisamos a concordância de um teste rápido treponêmico com um teste de VDRL utilizado na triagem de sífilis no Brasil, com vistas à sua utilização na triagem reversa das gestantes durante o pré-natal. Os resultados deste estudo poderão subsidiar as condutas dos profissionais de saúde, frente a esta nova realidade, que exclui a necessidade de confirmação laboratorial do resultado do teste rápido para a decisão do início do tratamento.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que ocorram 340 milhões de casos novos de doenças sexualmente transmissíveis (DST) curáveis a cada ano no mundo. Destes, 10 a 12 milhões ocorrem somente no Brasil. (WHO, 2005).

Organização Mundial da Saúde estabeleceu que as DST representam ônus para uma população quando:

A prevalência das DST curáveis na população em geral se situa em, ou cerca de, 5%;

A prevalência de sífilis em gestantes é maior ou igual a 1%;

A prevalência das DST curáveis é maior que 10% em certas sub-populações (profissionais do sexo, jovens, usuários de drogas injetáveis e outras) (OMS/OPS, 2004).

As DST não tratadas em gestantes estão associadas a abortos espontâneos, natimortos, baixo peso ao nascer, infecções congênitas e perinatal (GUTMAN, 1999).

Apesar disso, as DST só voltaram a ser estudadas e readquiriram importância como problema de saúde pública após a epidemia do HIV, no início da década de 80. Após este período, estudos demonstraram que pessoas que apresentam DST e infecções do trato reprodutivo, não ulcerativas, têm 3 a 10 vezes mais risco de se infectar pelo HIV, e de 18 vezes para doenças que apresentam úlceras genitais (FLEMING et al., 1999), como ocorre na sífilis.

### 1.1 HISTÓRIA DA SÍFILIS

A história sobre a origem da sífilis ainda é controversa. Existem três hipóteses: a) a doença teria sido trazida por Colombo das Américas para a Europa (Teoria Colombiana); b) a doença teria surgido na própria Europa em decorrência de uma mutação em uma treponematose pré-existente (Teoria pré-Colombiana); c) a doença teria sido levada para o novo mundo pelos europeus (ROTSHCHILD, 2005).

Os primeiros nomes dados para a sífilis foram *Great Pox*, *lues venereum*, ou ainda nomes relacionados à situação sociopolítica da Europa, que identificavam a

doença relacionando-a a outro povo ou nação como *mal francês*, *mal espanhol*, *mal italiano*, entre outros (AVELLEIRA et al., 2006; ORIEL, 1994).

O termo *sífilis* foi utilizado pela primeira vez em 1530, por Hieronymos Fracastorius, que utilizou a palavra em um poema de sua autoria para denominar uma enfermidade cuja causa era um castigo do Deus Sol, que acometeu um pastor chamado Syphilus. (SING et al., 1999; ROTSHCHILD, 2005).

O *Treponema pallidum* foi descoberto em 3 de março de 1905 pelo zoologista Fritz Richard Schaudinn e pelo dermatologista Erich Hoffmann. Na ocasião, Schaudinn examinou um preparado a fresco, cujo material fora obtido por Hoffmann através de raspagem de uma pápula erodida presente na vulva de uma mulher com a doença. Ele observou microorganismos espiralados, muito claros, delgados, rodando em torno de seu maior comprimento e movendo-se para frente e para trás, aos quais deu o nome de *Spirochaeta pallida*. Schaudinn e Hoffmann diferenciaram o delicado espiroqueta do grosseiro *Spirochaeta refrigens* encontrado em mucosas (SOUZA, 2005).

Apenas um ano após, em 1906, o bacteriologista alemão August Von Wassermann, juntamente com Neisser e Bruck, desenvolveu o primeiro teste sorológico para o diagnóstico da doença, baseado na reação de fixação do complemento. O antígeno fora obtido a partir do extrato hepático de um natimorto de mãe com sífilis (BIALYNICKI-BIRULA, 2008; USDHEW, 2004). O método de campo escuro foi descrito por A. Coles em 1909, e em 1910 Jacobsthal propõe a primeira reação de floculação para a pesquisa sorológica da doença (LARSEN et al., 1998).

As primeiras observações sobre sífilis congênita foram feitas por Lopez de Villalobos e Fracastoro. O primeiro a sugerir a possibilidade de sua transmissão *in útero* parece ter sido Paracelsus. Sir Jonathan Hutchinson fez a descrição da tríade que recebeu o seu nome, tríade de Hutchinson, caracterizada por mal-formação dentária, ceratite intersticial e surdez neurossensorial (BROWN et al., 1970).

Os primeiros medicamentos utilizados no tratamento da sífilis foram os compostos mercuriais. Paul Ehrlich introduziu em 1910 um composto arsenical denominado *salvarsan* e, logo em seguida outro derivado chamado de *neosalvarsan*, medicamentos tóxicos e de difícil aceitação.

A penicilina foi introduzida no tratamento da sífilis em 1943, por Mahoney, Arnold e Haria (MAHONEY et al., 1943), iniciando assim um momento de grande euforia em saúde pública, uma vez que a sífilis poderia ser diagnosticada e tratada de forma eficiente. A introdução da penicilina levou a uma diminuição das taxas da sífilis nos EUA, inclusive da sífilis congênita (BROWN et al., 1970). Apesar de todos os avanços obtidos no diagnóstico e tratamento da doença desde o seu descobrimento até os dias atuais, o desafio do seu controle ainda persiste. A incidência da sífilis no Brasil ainda é elevada com aproximadamente um milhão de casos/ano, com uma incidência de sífilis congênita de 3.3 casos/1000 nascidos vivos (BRASIL, 2012).

## 1.2 CARACTERÍSTICAS DA SÍFILIS

A sífilis é uma doença infecciosa, causada por uma bactéria (espiroqueta) denominada *Treponema pallidum*, de transmissão predominantemente sexual, embora possa ser transmitida por transfusão de sangue, contato com lesões mucocutâneas ricas em treponemas e por via transplacentária para o feto ou para o recém nascido através do canal do parto (BRASIL, 2005; REMINGTON et al., 1995).

O *Treponema pallidum* é membro da ordem *Spirochaetales*, família *Spirochaetaceae*, gênero *Treponema* (SEÑA et al., 2010).

A sífilis pode atingir vários órgãos e tecidos causando um amplo espectro de manifestações clínicas podendo evoluir por estágios que se alternam entre sintomáticos e assintomáticos (FICARRA et al., 2009). A sífilis pode ser classificada em adquirida e congênita:

- Sífilis adquirida
  - Recente (menos de um ano de evolução): primária, secundária e latente;
  - Tardia (com mais de um ano de evolução): latente tardia e terciária.
- Sífilis congênita
  - Recente (casos diagnosticados até o 2º ano de vida);
  - Tardia (casos diagnosticados após o 2º ano de vida)

(VERONESI et al., 2005; BRASIL, 2006).

A sífilis primária se manifesta pelo aparecimento do cancro no local de inoculação da bactéria; há o aumento dos linfonodos regionais, após período de incubação de 15 a 20 dias. O cancro de inoculação pode ocorrer também fora de região genital e é rico em treponemas.

A sífilis secundária manifesta-se através de lesões cutâneas características que surgem em média oito semanas após o desaparecimento do cancro. Estas lesões eritematosas (roséolas) são ricas em treponemas. A doença pode evoluir com pápulas de coloração eritemato-acastanhada lisas e posteriormente escamosas, alopecia do couro cabeludo e porção distal da sobrancelha, placas mucosas e condiloma plano.

Os sintomas das fases primária e secundária regredem espontaneamente, mesmo sem tratamento. As lesões da fase terciária, surgem após décadas e felizmente tem se tornado raras (LEAL et al., 2005; GENÇ et al., 2000).

Nas formas latentes (recente e tardia) não se observam sinais e sintomas clínicos; seu diagnóstico é feito exclusivamente por testes sorológicos. O estágio de latência pode permanecer por vários anos. Aproximadamente dois terços destes pacientes poderão permanecer pelo resto de suas vidas nesse estágio. Apesar da ausência de sintomatologia, a infecção pode ser transmitida (FENTON et al., 2008; PEELING et al., 2006).

A sífilis congênita é transmitida por via transplacentária, pela disseminação hematogênica do *Treponema pallidum* da gestante não tratada para o feto. A infecção pode ocorrer também através do canal do parto no momento do nascimento (REMINGTON et al., 1995; BRASIL, 2005).

A transmissão vertical do *T. pallidum* pode ocorrer em qualquer período da gestação e está diretamente relacionada à treponemia materna (DE LORENZI et al., 2001). Nas gestantes com sífilis recente não tratada, a taxa de transmissão vertical é de 70 a 100%, e na tardia, de 30 a 40%. A infecção pode causar abortamento, natimorto ou morte perinatal em aproximadamente 40% das crianças infectadas (REMINGTON et al., 1995; BRASIL, 2001).

A sífilis congênita precoce apresenta-se com lesões cutâneas semelhantes às observadas nos adultos. Pode haver também presença de anemia, irritabilidade,

linfadenopatia, retardo do crescimento, rinite mucossanguinolenta e hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2005; FICARRA et al., 2009).

Na sífilis congênita tardia, os sintomas se caracterizam por manifestações ósseas irreversíveis (fonte olímpica e tibia em lâmina de sabre), nariz em sela, dentes de Hutchinson e ceratite intersticial (CHAKRABORTY et al., 2008).

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA DA SÍFILIS

A sífilis é uma doença infecciosa crônica que tem acometido o mundo durante séculos constituindo-se ainda hoje um problema de saúde pública.

#### 1.3.1 Sífilis no mundo

O controle da sífilis vem desafiando os serviços públicos de saúde ao longo dos anos, a despeito dos avanços diagnósticos e terapêuticos nas últimas décadas.

Com a introdução da penicilina na década de 1940, houve uma diminuição abrupta da incidência de sífilis tanto adquirida quanto congênita, o que gerou uma previsão otimista sobre sua erradicação até o ano 2000. Entretanto, as estatísticas da doença voltaram a crescer na década de 60, com um incremento acentuado na década de 80, coincidindo com a popularização do uso de crack e cocaína e maior liberação sexual (REMINGTON et al., 1995; GENÇ et al., 2000; DE LORENZI et al., 2001).

Nos Estados Unidos (EUA), a incidência diminuiu de 66,4 casos para 3,9 casos por 100.000 habitantes em 1956, porém houve o ressurgimento e o aumento dos casos de sífilis no final de 2000, números que permaneceram inalterados nos anos seguintes. (CDC, 2006; NAKASHIMA et al., 1996). Ainda nos EUA, houve aumento de 11,2% nos casos de sífilis primária em 2004, que passaram de 7.177 casos em 2003 para 7.980 no ano seguinte. (CDC, 2006). Em 2009 e 2010, o número total de sífilis aumentou 2,2%, principalmente entre os homens. Atualmente, 50% a 60% dos novos casos ocorrem em *homens que fazem sexo com homens* (HSH), associados à co-infecção com o HIV e ao comportamento sexual (CDC, 2006; CDC, 2010).

Nos países do leste Europeu e Rússia, a sífilis alcançou níveis epidêmicos em 1996 com números acima de 900 casos para cada 100.000 habitantes, principalmente entre homens e mulheres com faixa etária entre 20 a 29 anos (TICHONOVA et al., 1997).

Aproximadamente dois terços dos casos de sífilis que ocorrem todo ano no mundo estão concentrados em países da África Subsaariana, África do Sul e sudeste Asiático. O restante dos casos está distribuído entre a América do Sul e América Central (WHO, 2001).

A sífilis congênita (SC) ainda representa a principal causa de morte perinatal e neonatal em muitos países em desenvolvimento, onde os exames do pré-natal e o tratamento não são realizados de forma adequada (SCHIMID, 2004). Segundo estimativa da OMS, a sífilis materna é responsável por 713.600 a 1.575.000 casos de sífilis congênita, bem como de suas repercussões, como aborto, baixo peso ao nascer e natimortalidade (SIMMS et al., 2008).

Países africanos ainda possuem soroprevalência elevada. Na África 17% das mulheres possuem teste positivo para sífilis e apenas 38% das mulheres grávidas tiveram acesso a atendimento clínico e laboratorial. Na Tanzânia, as complicações decorrentes da sífilis na gestação resultaram em 21% de mortes perinatais, 26-51% de natimortalidade, 24% de nascidos pré-termos, 17% de todas as complicações na gestação e 11% atribuídos à morte neonatal (WATSON-JONES et al., 2002).

Nos EUA, 801 casos de SC foram notificados em 1998 (20.6 por cada 100.000 nascidos vivos). Deste total, 81,3% das gestantes não foram diagnosticadas durante a gravidez ou receberam tratamento inadequado. Total de gestantes tratadas adequadamente, 11,4% tiveram seus bebês com sinais de sífilis congênita, percentual este atribuído à realização tardia do diagnóstico (CDC-MMWR,1999).

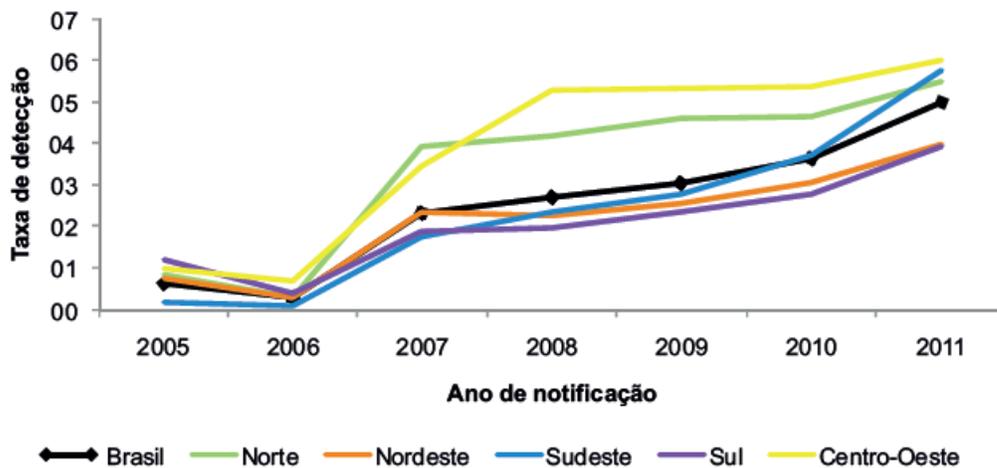
Em outros países a prevalência apresenta variações, com 1,3% em Honduras, 0,6% na Coreia, 6,3% no Paraguai e 14,2% em Fiji (WHO, 1998). Entretanto, nos países da Europa, a partir dos anos 40, foi implantada a detecção de sífilis na gestação de forma efetiva, o que projetou uma baixa prevalência e poucos casos de SC no cenário atual.

### 1.3.2 Sífilis no Brasil

No Brasil, a sífilis ainda apresenta prevalência elevada, estimada em aproximadamente 1 milhão de casos/ano, e é considerada um problema de saúde pública (PASSOS et al., 2001; DE CODES et al., 2006).

A notificação compulsória da sífilis foi instituída inicialmente somente para sífilis congênita, que ocorreu em dezembro de 1986 (Portaria nº 542). Somente 19 anos após (Portaria MS/SVS N°33, de 14 de julho de 2005) esta obrigatoriedade estendeu-se também para a sífilis em gestantes. A notificação compulsória da sífilis adquirida ocorreu somente em agosto de 2010, com a Portaria nº 2.472 (BRASIL, 2010). O que notou-se ao longo dos anos, tanto para a SC quanto para a sífilis em gestantes, foi um aumento progressivo do número de casos notificados (Gráficos 1 e 2).

**Gráfico 1 – Taxa de detecção de sífilis em gestante (por 1.000 nascidos vivos) por região e ano de notificação. Brasil, 2005 a 2011<sup>1 2</sup>.**



Fonte: (BRASIL, 2012).

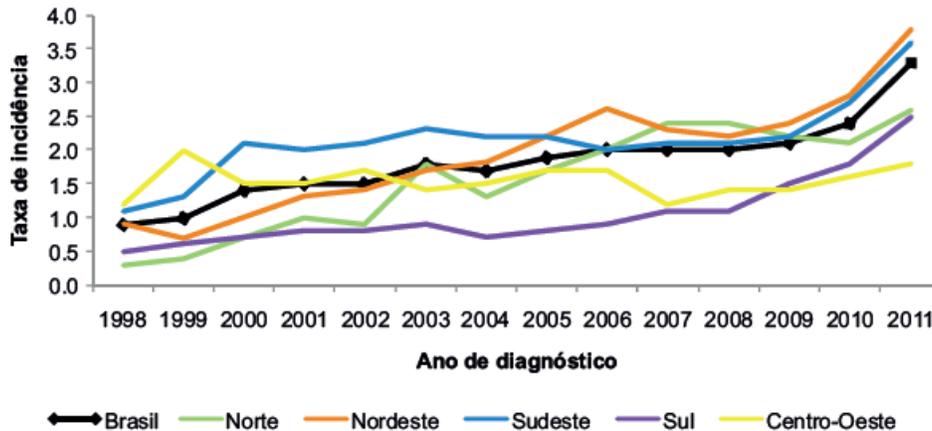
<sup>1</sup> Casos notificados no SINAN até 30/06/2012.

<sup>2</sup> Dados preliminares para os últimos 5 anos.

No boletim epidemiológico de sífilis-2012, as regiões Norte, Centro Oeste e Sudeste ultrapassaram a taxa de detecção encontrada no Brasil em 2011 que foi de 5 casos por 1.000 nascidos vivos. Chama também a atenção no Gráfico a ascensão

progressiva da taxa de detecção da região Sudeste, que chega a ultrapassar a taxa da região norte (BRASIL, 2012).

**Gráfico 2 – Taxa de incidência de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade (por 1.000 nascidos vivos) por região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 1998 a 2011<sup>1 2</sup>**



Fonte: (BRASIL, 2012).

<sup>1</sup> Casos notificados no SINAN até 30/06/2012.

<sup>2</sup> Dados preliminares para os últimos 5 anos.

Em relação à sífilis congênita, no ano de 2011 a taxa de incidência no Brasil foi de 3,3 casos por 1.000 nascidos vivos, sendo que as regiões Nordeste e Sudeste apresentaram taxas superiores à média nacional, com 3,8 e 3,6 casos por 1.000 nascidos vivos, respectivamente (BRASIL, 2012).

A sífilis congênita é um claro marcador da qualidade da assistência à saúde, tendo em vista que há disponibilidade de diagnóstico e tratamento baratos e eficazes, e que mais de 85% das gestantes tiveram acesso à atenção pré-natal. Sendo assim, fica clara a falha de detecção de casos e atenção adequada na assistência pré-natal, bem como no controle de DST (DOMINGUES, 1998).

Ainda segundo o Boletim Epidemiológico da sífilis 2012, com base nos dados retirados do SINAN, dentre as gestantes que realizaram o pré-natal em 2011, 86,6% foram diagnosticadas com sífilis durante a gestação, e somente 11,5% tiveram os seus parceiros tratados (BRASIL, 2012). Demonstrando mais uma vez a necessidade de qualificação da assistência à saúde durante o pré-natal.

No período de 1998 a 2011, o número de óbitos por SC, declarados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foi de 1.780. Considerando somente o ano de 2011, foram declarados no SIM, 112 óbitos por SC, correspondendo a um coeficiente de mortalidade de 3,9 por 100.000 nascidos vivos (BRASIL, 2012).

#### 1.4 ESTUDOS SENTINELA PARTURIENTES NO BRASIL

O monitoramento da taxa de prevalência de doenças infecciosas é um importante componente para a vigilância epidemiológica de agravos. Os dados gerados podem ser utilizados para avaliação e planejamento das políticas de prevenção e assistência (WHO, 1999).

Para estimar a taxa de prevalência, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe um estudo que se constitui em coletas sistemáticas de dados utilizando estudos transversais realizados periodicamente, com o objetivo de estabelecer tendências espaços-temporais da infecção por HIV e sífilis em determinados subgrupos populacionais denominados de “Populações Sentinelas”.

No Brasil, esse tipo de estudo sentinela vem sendo desenvolvidos pelo Departamento de DST/Aids/HV do Ministério da Saúde para avaliar, de forma continuada, a prevalência da infecção de HIV e sífilis em populações específicas.

O Estudo Sentinela teve início no Brasil em 1997, utilizando pacientes atendidos em serviços especializados em DST, em pronto-socorro e parturientes atendidas em maternidades públicas. A partir de 2000, após revisão metodológica, esse tipo de estudo foi direcionado para o grupo de parturientes, por ser possível fazer a correspondência com a população geral feminina (SOUZA JR et al., 2004). Entre 2000 e 2006 o estudo foi bienal sendo realizado utilizando amostragem probabilística para seleção das parturientes e das maternidades (SZWARCOWALD et al., 2001).

Além de estimar a taxa de prevalência nas parturientes, esses estudos geram informações adicionais sobre a cobertura do pré-natal, seguimento dos protocolos quanto às testagens recomendadas pelo Ministério da Saúde durante o pré-natal e parto, e analisam as características das gestantes atendidas pelo SUS (BRASIL, 2000; BRASIL, 2004).

O Estudo Sentinela pode servir também como fonte de dados para analisar outras variáveis que não estão diretamente relacionadas aos seus objetivos primários, como as informações referentes aos testes sorológicos utilizados para a pesquisa. A análise dos testes sorológicos podem demonstrar as características destes quanto à sua forma de utilização, desempenho, entre outras.

## 1.5 METODOLOGIAS DIAGNÓSTICAS PARA SÍFILIS

O diagnóstico laboratorial da sífilis baseia-se na pesquisa direta do agente presente nas lesões primárias e na detecção de anticorpos produzidos contra a infecção pelo *Treponema pallidum*. A metodologia mais adequada a ser utilizada deverá levar em consideração o estágio clínico da doença (CAMARGO, 2001).

Desde 1906, com o desenvolvimento da primeira metodologia utilizada para pesquisa de sífilis, tem-se como objetivo a obtenção de testes com alta sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade e valores preditivos, pois espera-se que a metodologia utilizada para o diagnóstico laboratorial corresponda ao verdadeiro estado de saúde do paciente.

As metodologias para sífilis podem ser divididas em dois métodos, diretos e indiretos.

A detecção direta do agente pode ser feita por três principais métodos: *Rabbit Infectivity Tests* (RIT), microscopia de campo escuro e imunofluorescência direta - *Direct Fluorescent-Antibody testing for T. pallidum* (DFA-Tp).

O primeiro método a ser empregado foi o método de inoculação direta *Rabbit Infectivity Tests* (RIT), desenvolvido em 1907 e considerado um dos testes mais sensíveis para detecção do microorganismo. Consiste na inoculação intradérmica ou intratesticular de coelhos do material a ser pesquisado para *T. pallidum*, sendo necessário aguardar mais de 90 dias para definição do diagnóstico (PARODI, 1907 apud LARSEN et al., 1995). Apesar de ser uma técnica muito sensível, não é viável para ser utilizado numa rotina clínica, sendo utilizado muitas vezes como padrão-ouro

em pesquisas laboratoriais de novas metodologias diagnósticas, como por exemplo, a reação em cadeia da polimerase (PCR) (LARSEN et al., 1995; ZOELCHILING et al., 1999). As metodologias de PCR, quando foram comparadas com o RIT, não se mostraram tão sensíveis, com sensibilidade e especificidade de 80% e 90%, respectivamente. Essas metodologias de PCR ainda não são utilizadas na rotina clínica para pesquisa de sífilis (SALAZAR et al., 2000; SANCHEZ et al., 1997).

O diagnóstico direto da sífilis pode também ser realizado utilizando métodos que permitam a visualização e identificação do seu agente etiológico, empregando microscopia de campo escuro e imunofluorescência direta *direct fluorescent-antibody testing for T. pallidum* (DFA-Tp). Essas técnicas podem ser realizadas com material colhido do protossifiloma, lesões cutâneas ou mucosas da sífilis secundária e congênita precoce (YOUNG, 1998).

A microscopia de campo escuro constitui na pesquisa do agente em microscópio com condensador de campo escuro. Essa técnica, considerada de baixo custo, é empregada quando há lesões na fase primária e secundária da doença e detecta a sífilis em seus estágios iniciais. Porém, a precisão da metodologia é dependente da experiência do executor, número de treponemas vivos e da suspeita clínica. Apresenta a desvantagem de não diferenciar o *T. pallidum* de outros treponemas comensais quando a amostra vem de lesões presentes nas membranas mucosas (BROWN et al., 2003; EMERSON, 2009). A metodologia se baseia na observação das características morfológicas e de motilidade das espiroquetas, com sensibilidade entre 74% a 87% e especificidade de 77% a 100% (PALMER et al., 2003).

Em 1969, Kellong descreveu a metodologia denominada de Imunofluorescência direta para pesquisa de *T. pallidum*. A DFA-Tp utiliza anticorpos monoclonais anti *T. pallidum* marcados com substância fluorescente, permitindo a visualização da bactéria em microscópio adequado (KELLOG et al., 1969 apud LARSEN et al., 1995). Quando comparada com o campo escuro, essa metodologia apresentou sensibilidade entre 73% a 100% e especificidade entre 89% a 100% (CUMMINGS et al., 1996). O CDC recomenda que sejam realizadas biópsia de tecido e DFA-Tp nos casos onde há suspeita clínica com sorologia não reagente (YOUNG, 1998).

Como em muitos casos o paciente não procura o serviço nos primeiros sintomas da sífilis ou esses não são devidamente investigados pelo clínico, a pesquisa sorológica laboratorial se tornou fundamental para auxiliar no diagnóstico da sífilis, uma vez que o organismo produz anticorpos em resposta à infecção pelo *T. pallidum*.

Os métodos indiretos para o diagnóstico sorológico da sífilis são classificados em não treponêmicos e treponêmicos. Os testes não treponêmicos detectam as reaginas, que são anticorpos inespecíficos anti-fosfolipídeos (cardiolipina); já o treponêmicos, detectam anticorpos específicos anti *T. pallidum* (FENTON et al., 2008).

O primeiro teste sorológico para sífilis foi desenvolvido em 1906, por Wasserman e tinha o princípio da fixação do complemento. Os pesquisadores utilizaram a cardiolipina extraída de fígado de um natimorto de mãe com sífilis e conseguiram detectar anticorpos em muitos pacientes com suspeita de sífilis (WASSERMANN et al., 1906 apud LARSEN et al., 1995). Essa metodologia foi utilizada por muitos anos, mas foi sendo substituída por outros testes não treponêmicos, devido à sua complexidade, baixas reprodutividade e especificidade (CLYNE et al., 2000).

O teste não treponêmico mais utilizado na rotina sorológica para pesquisa de sífilis é o teste *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL), descrito por Harris et al em 1948, que consiste em um teste de microfloculação, em que a suspensão antigênica é composta por cristais de colesterol como suporte da cardiolipina extraída de coração de boi, em meio aquoso contendo lecitina, que reagem com anticorpos anticardiolipínicos, denominados de reaginas (HARRIS et al., 1946 apud LARSEN et al., 1995). Esses tipos de anticorpos são produzidos em resposta à destruição tecidual aguda ou crônica e, por isso, podem estar presentes em outras patologias ou situações fisiológicas que não necessariamente a sífilis (SEÑA et al., 2010).

Os testes VDRL apresentam sensibilidade variando entre 74% a 86% na sífilis primária, 100% na sífilis secundária, 88% a 100% na sífilis latente e de 37% a 94% na sífilis tardia. Sua especificidade situa-se entre 96% a 99% (LARSEN et al., 1995).

É variável da metodologia não treponêmica VDRL o teste *Rapid Plasma Reagin* (RPR), que, além do colesterol e lecitina, contém cloreto de colina, carvão coloidal e ácido etileno diamil tetracético (EDTA). O cloreto de colina dispensa a inativação da

amostra, o EDTA aumenta a estabilidade da suspensão antigênica e o carvão coloidal possibilita a visualização e leitura a olho nu (LARSEN et al., 1995; FLICHMAN, 1995).

Os testes não treponêmicos são testes com baixo custo e tem como principal vantagem a possibilidade de avaliação terapêutica com a queda de titulação, porém possui significativa dificuldade de realização, padronização, automação e a interpretação dos resultados varia de acordo com a habilidade e prática do observador. Também pode ser considerado um fator negativo a baixa sensibilidade na sífilis primária e tardia, além da possibilidade de resultado falso negativo devido ao efeito pró-zona e resultados falso positivos biológicos.

O efeito pró-zona, que pode resultar em resultados falso negativos, ocorre devido à inibição da microfloculação, por saturação dos sítios antigênicos, por excesso de anticorpos. Esse efeito pode ocorrer de 1% a 10% em pacientes com sífilis secundária, por isso a recomendação laboratorial de realizar diluição do soro de 1/8 (YOUNG, 1998).

Já os resultados falso positivos podem estar relacionados à gravidez, aumento da idade, neoplasias, doenças autoimunes, uso de drogas ilícitas e doenças infecciosas (tuberculose, malária, mononucleose, hepatites, hanseníase virchowiana). Também podem estar associados a doenças crônicas do tecido conectivo, como lúpus eritematoso sistêmico, ou doenças associadas com anomalias de imunoglobulinas (LARSEN et al., 1995; HOOK et al., 1992).

Ainda nos métodos de detecção indireta, temos os testes treponêmicos, que se baseiam na detecção de anticorpos contra os componentes do *Treponema pallidum*, os quais são utilizados como antígenos da reação. Os anticorpos específicos detectados nesses testes podem ser da classe IgM, que dependem da presença do agente e da atividade da doença, e da classe IgG, que persistem nos diferentes estágios da doença, mesmo após tratamento, podendo permanecer por toda a vida. A presença desses anticorpos após tratamento adequado é conhecida como memória imunológica (FIUMARA, 1980).

Os testes treponêmicos são os primeiros a se tornarem positivos, por volta de duas semanas após a infecção, e apresentam sensibilidade e especificidade elevadas.

O primeiro teste treponêmico descrito foi o teste de imobilização de treponemas *Treponema pallidum immobilization* (TPI), em 1949, por Nelson e Meyer. Porém, essa técnica foi de difícil aplicação, pois trabalhava com treponemas vivos (NELSON et al., 1949 apud LARSEN et al., 1995).

O teste *Treponemal Antibody-Absorption* – FTA-Abs foi desenvolvido em 1957, por Deacom et al (DEACON et al., 1957 apud LARSEN et al., 1995). O seu princípio baseia-se na absorção ou bloqueio de anticorpos não específicos, que podem estar presentes no soro do paciente, com extrato de cultura de *Treponema phagedenis* (*treponema Reiter*). A reação é revelada com a adição de um conjugado composto de imunoglobulina anti-humana, marcada com isotiocianato de fluoresceína. A sua visualização e leitura é realizada utilizando-se microscópio de fluorescência (LARSEN et al., 1986).

Devido à sua execução trabalhosa e necessidade de microscópio específico e pessoa capacitada para leitura, essa metodologia vem sendo substituída por metodologias de execução mais fácil e também com possibilidade de automação, como por exemplo os testes de hemaglutinação e imunoenzimáticos.

Outro teste muito utilizado na rotina laboratorial é o hemaglutinação para *T. pallidum* - TPHA. Este teste foi descrito pela primeira vez em 1965 por Rathley e utiliza hemácias nucleadas de aves recobertas por antígenos de *T. pallidum* (RATHLEV, 1965 apud LARSEN et al., 1995). Essas hemácias tem rápida sedimentação e o teste pode ser lido por volta de uma hora. Por ser uma técnica mais barata, rápida e de execução mais fácil, vem sendo utilizada em muitos laboratórios, substituindo o FTA-Abs (FERREIRA et al., 1997). Essa metodologia apresenta sensibilidade média de 88% (86-100%) na fase primária da doença, 100% na fase secundária e 100% na latente. Sua especificidade é de 96% (95-100%) (RATNAM, 2005).

Nas reações imunoenzimáticas – ELISA, o soro é colocado nas cavidades das placas de poliestireno, que são previamente revestidas por antígenos. A ligação antígeno-anticorpo é revelada utilizando-se um conjugado enzimático, seguido de seu substrato. A leitura da reação é realizada utilizando um espectrofotômetro (YOUNG, 1998).

Outra metodologia treponêmica é o *Western Blot*, ainda pouco utilizada na rotina laboratorial devido ao seu alto custo e dificuldade de comercialização. Essa metodologia foi avaliada por Hensel et al, em 1985, apresentando 100% de especificidade e 93,8 a 98,5% de sensibilidade (HENSEL et al., 1985). Essa metodologia apresenta as proteínas da bactéria separadas por eletroforese, detectando a presença de anticorpos específicos.

Com a proposta de ampliação do acesso ao diagnóstico, têm aumentado a utilização de testes imunocromatográficos em vários serviços de atenção primária, sistema prisional, população indígena, entre outros.

A imunocromatografia é uma técnica que começou a ser desenvolvida nos anos 60, sendo primeiramente criada para o estudo das proteínas séricas (KOHN, 1968). Nesse método é utilizada uma matriz de membrana de nitrocelulose ligada a uma tira de acetato transparente. Se o objetivo for detectar anticorpo, utiliza-se um antígeno específico ligado à matriz e um anticorpo anti-imunoglobulina marcado. Para detectar antígeno, emprega-se um anticorpo de captura, ligado à matriz, e um anticorpo marcado específico para o antígeno pesquisado. Muitas técnicas utilizam corante solúvel como revelador da reação, como ouro coloidal (róseo) ou prata coloidal (azul marinho) (SANCHEZ, 2001). A amostra aplicada se liga ao conjugado colorido e, após a migração por cromatografia, a formação do imunocomplexo é revelada pelo depósito do corante coloidal na linha de captura.

Os testes rápidos que utilizam a metodologia de imunocromatografia tem a característica de fornecer resultados qualitativos, rápidos, econômicos e de fácil interpretação. A leitura é feita a olho nu e para verificar o correto funcionamento do teste, geralmente há uma linha ou um ponto controle que indica que o teste funcionou de forma adequada, chamado de controle interno do teste (SPIELBERG et al., 1996).

Nas últimas décadas foram desenvolvidos testes rápidos para pesquisa de várias doenças, como malária, leishmaniose visceral, hepatites B e C, Clamídia, HIV, sífilis, entre outras. Esses testes possuem grande valor quando o profissional de saúde necessita tomar decisões e assumir condutas imediatas e não dispõem de apoio laboratorial adequado para auxiliá-lo de forma imediata na definição do diagnóstico.

A partir de 2010, iniciou-se a implantação dos testes rápidos para sífilis no Brasil, utilizado principalmente em mobilizações e em situações ou populações específicas, como indígenas, populações mais vulneráveis às DST e população privada de liberdade. Porém, em 2012 houve maior expansão da sua utilização com a implantação de uma política de qualificação da atenção pré-natal que fomentou a utilização dos testes rápidos para HIV e sífilis nos serviços de atenção primária de todo o Brasil (BRASIL, 2012).

Vários estudos demonstraram que os testes rápidos treponêmicos apresentam sensibilidade e especificidade comparáveis a outras metodologias laboratoriais e que possuem vantagens para sua utilização em situações específicas.

Em 2003, o WHO/World Bank/UNDP publicou um estudo com o resultado da validação de 6 marcas de testes rápidos treponêmicos. A média de sensibilidade entre os testes avaliados foi de 90,6%, variando de 84,5% a 97,7%, e de especificidade de 95,1%, variando de 92,8% a 98,0% (WHO, 2003).

De acordo com Tucker et al, em seu artigo de revisão sobre as publicações referentes à validações de testes rápidos para sífilis realizadas, a média de sensibilidade encontrada foi de 86,0% (75% a 94%) e de especificidade foi de 99% (98% a 99%) (TUCKER et al., 2011).

Em estudo realizado no Brasil em 2003 e 2004, Benzaken et al. (2007) avaliaram quatro marcas de testes rápidos treponêmicos, comparando o desempenho destes quando executado por profissionais de laboratório e por profissionais de clínica de DST. O desempenho médio ambulatorial foi de 89,3% de sensibilidade, 98,8% de especificidade, 94% de Valor Preditivo Positivo - VPP e 98,3% de Valor Preditivo Negativo - VPN. Quando verificada a média de desempenho dos testes executados por profissionais de laboratório, pequenas diferenças foram observadas, com sensibilidade de 90,8%, especificidade de 98,8%, Valor Preditivo Positivo de 94% e Valor Preditivo Negativo de 98,4%.

No Brasil, a utilização dos testes rápidos está normatizada na Portaria GM/MS nº 3.242 de 30 de dezembro de 2011. Essa portaria dispõe sobre o Fluxograma Laboratorial de Sífilis e a utilização de testes rápidos treponêmicos para triagem de sífilis em situações especiais (BRASIL, 2011).

A Portaria nº 3.242 é a primeira portaria que regulamenta a pesquisa diagnóstica de sífilis no Brasil. Esta traz a possibilidade da “triagem reversa”, expressão utilizada quando se emprega teste treponêmico para iniciar a pesquisa de sífilis. Para o teste rápido, há um fluxograma orientando a sua utilização como triagem em situações especiais. Essas situações são:

- a) Localidades e serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial ou regiões de difícil acesso;
- b) CTA - Centro de Testagem e Aconselhamento;
- c) Segmentos populacionais mais vulneráveis às DST, de acordo com situação epidemiológica local;
- d) População indígena;
- e) Gestantes e seus parceiros em unidades básicas de saúde, particularmente no âmbito da Rede Cegonha; e
- f) Outras situações especiais definidas pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS para ampliação do diagnóstico da sífilis.

Assim, a implantação do teste rápido na triagem reversa das gestantes e parcerias sexuais durante o pré-natal, tem previsão legal e é prioridade dentro da política de qualificação do pré-natal com o objetivo de redução da sífilis congênita no Brasil.

### **3 OBJETIVOS**

1- Analisar a concordância do teste rápido treponêmico com o teste não treponêmico VDRL.

2- Verificar a concordância do teste rápido treponêmico com o fluxograma de testes utilizados na rotina laboratorial para diagnóstico da sífilis.

3- Avaliar a frequência do cumprimento das recomendações do protocolo ministerial preconizado para o diagnóstico da sífilis durante o pré-natal e parto, na amostra estudada.

## 4 METODOLOGIA

O presente trabalho utilizou como fonte de dados as informações geradas pelo Estudo Sentinela Parturientes 2010/2011 do Ministério da Saúde. Para o desenvolvimento dos objetivos propostos, foram destacadas desse banco de dados as informações referentes à sífilis durante o pré-natal e parto, principalmente as relacionadas às metodologias sorológicas empregadas no estudo para o diagnóstico de sífilis.

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo de comparação de teste laboratorial.

### 4.2 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo Sentinela Parturientes 2010/2011 foi desenvolvido no período de setembro de 2010 a junho de 2012. A análise dos dados utilizados neste estudo para avaliar a concordância do teste rápido treponêmico com outras metodologias laboratoriais para sífilis foi realizada em 2013.

### 4.3 POPULAÇÃO ALVO DO ESTUDO

O público alvo compreende a população de parturientes atendidas pelo SUS em maternidades públicas e conveniadas.

O tamanho da amostra foi determinado para obter a estimativa da taxa de prevalência de HIV e sífilis em gestantes para o Brasil e as grandes regiões.

Levando-se em consideração a estimativa da proporção de gestantes infectadas pelo HIV em 2006, de 0,42%, o tamanho da amostra necessário para estimar a proporção de infecção pelo HIV, dentro de um intervalo de confiança de 95% com erro bilateral de 0,15% e efeito de desenho de 1,1, foi estabelecido em 7855 parturientes,

sendo aproximado para 8000 em cada região do país, selecionadas probabilisticamente (SZWARCOWALD et al., 2007).

O estudo foi desenvolvido em maternidades públicas do Sistema Único de Saúde (SUS) e maternidades conveniadas selecionadas de forma probabilística em âmbito nacional, em dois estágios de seleção (por região do Brasil e categorias populacionais).

Para analisar a concordância do teste rápido com os testes sorológicos laboratoriais para sífilis e também para verificar o cumprimento do protocolo ministerial quanto ao diagnóstico da sífilis durante o pré-natal e parto, foram utilizadas neste estudo somente as informações das amostras de soro coletadas para análise laboratorial de sífilis.

O Estudo Sentinela Parturientes 2010/2011 recebeu 38.394 Questionários de Registros de Dados (QRD) e 2.426 amostras de soro provenientes de 206 maternidades localizadas nas cinco regiões do país.

#### 4.4 DEFINIÇÃO DO NÚMERO DA AMOSTRA PARA O ESTUDO

A definição do número de amostras de soro para o Estudo Sentinela Parturientes 2010/2011 e utilizadas para as análises deste estudo, foi estabelecida a partir de dois critérios:

- a) Parturientes que apresentaram teste rápido reagente para sífilis;
- b) Parturientes que não tinham informações sobre testes de sífilis realizados durante o pré-natal.

#### 4.5 FORMULÁRIOS E TESTE SOROLÓGICOS UTILIZADOS NO ESTUDO

Para padronizar todos os procedimentos relativos ao desenvolvimento do estudo nas maternidade participantes, foram adquiridos testes sorológicos e confeccionados

formulários de forma centralizada. Serão citados apenas os formulários e testes que geraram informações relevantes para as análises propostas neste trabalho.

#### **4.5.1 Questionário de registro de dados – QRD**

Este formulário foi utilizado para coletar todos os dados relativos ao pré-natal e testes realizados no momento do parto (Anexo 1 Questionário de registro de dados – QRD).

Foi dividido em 5 módulos para melhor agrupar as informações solicitadas.

- Módulo I (Identificação): onde era colada a etiqueta de identificação da parturiente, preenchida a data de abordagem, as iniciais do nome e o número do prontuário médico.

- Módulo II (Dados sociodemográficos): os dados foram obtidos por entrevista ou prontuário. Havia um campo “raça/cor” que era obtido por meio de declaração da parturiente e não por interpretação do entrevistador.

- Módulo III (Dados do pré-natal): esses dados foram obtidos do cartão pré-natal, prontuário ou laudos.

- Módulo IV (Resultado do estudo): dados obtidos pela execução dos testes rápidos do estudo.

- Módulo V (Informações sobre o parto): dados obtidos do cartão pré-natal ou prontuário, após o parto.

As informações sociodemográficas das parturientes e todas as outras variáveis relativas à sífilis e utilizadas neste estudo foram obtidas desse formulário.

As seguintes variáveis desse formulário foram utilizadas neste estudo:

- Q1. Data de nascimento;
- Q2. Escolaridade;
- Q3. Raça/Cor (auto declaração);
- Q5. UF;
- Q6. Fez pré-natal?;
- Q7. Tem cartão do pré-natal?;

- Q8. Nº de consultas de pré-natal;
- Q15. Realizou Teste 1 de VDRL?;
- Q16. Resultado do Teste 1 de VDRL no pré-natal;
- Q17. Realizou Teste 2 de VDRL?;
- Q18. Resultado do Teste 2 de VDRL no cartão pré-natal;
- Q19. Coletou amostra para VDRL durante esta internação?;
- Q23. Resultado do Teste rápido de Sífilis.

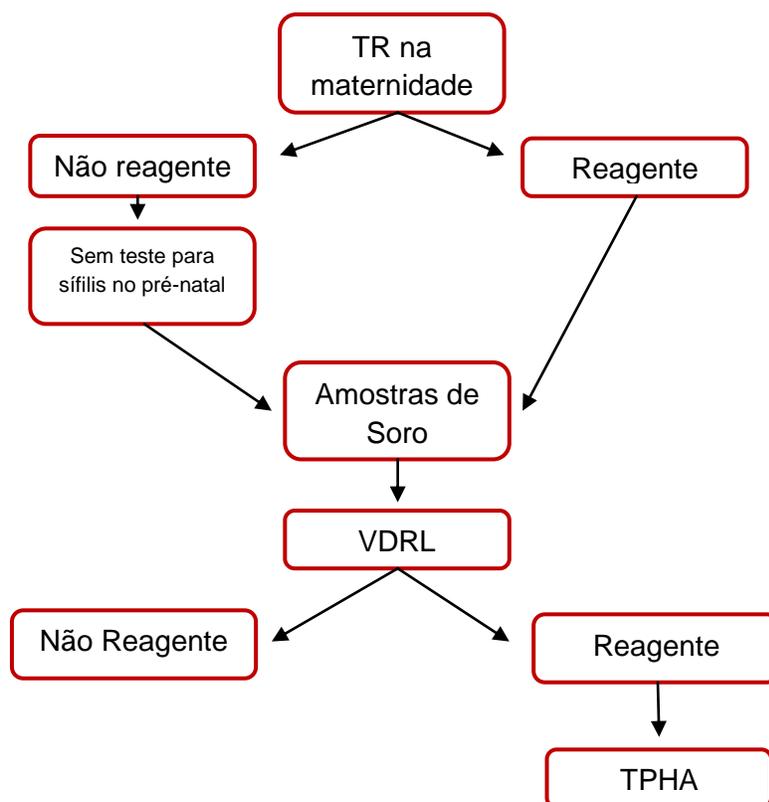
#### **4.5.2 Kits utilizados no estudo para diagnóstico sorológico da sífilis**

- Teste Rápido SD Bioline 3.0® Syphilis (SD Standard Diagnostics);
- VDRL Brás® (Laborclin);
- IMMUTREP®- TPHA (Omega Diagnostics).

#### **4.6 PROCEDIMENTOS COM AS AMOSTRAS DE SORO NO LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA**

O laboratório de referência para realização dos exames foi o Laboratório de Pesquisa em HIV/AIDS da Universidade de Caxias do Sul (LPHA/UCS). As amostras de soro de todas as parturientes com resultados positivos no teste rápido para sífilis, assim como das parturientes que não tinham nenhuma informação sobre testes para sífilis realizados durante o pré-natal, foram enviadas para o LPHA/UCS por empresa especializada no transporte de amostras biológicas.

**Figura 1 - Fluxograma das amostras de soro do estudo**



#### 4.6.1 Análises laboratoriais

As análises laboratoriais foram todas realizadas de forma centralizada, no Laboratório de Pesquisa em HIV/Aids da Universidade de Caxias da Sul, para garantir que tanto os procedimentos quanto os kits utilizados fossem feitos de forma padronizada.

##### 4.6.1.1 Diagnóstico Sorológico da Infecção pelo *T. Pallidum*

As amostras de soro recebidas para o diagnóstico de sífilis foram analisadas utilizando o ensaio VDRL Brás (Laborclin), conforme as instruções do fabricante.

Quando as amostras de soro apresentavam resultado não reagente no teste VDRL eram consideradas não reagentes para sífilis.

As amostras que obtiveram resultado reagente no VDRL foram também submetidas ao ensaio confirmatório por hemaglutinação para detecção de *Treponema pallidum* para diagnóstico sorológico da Sífilis IMMUTREP TPHA (Omega Diagnostics).

Adicionalmente, para a análise das amostras com resultados discordantes entre TR e VDRL, foi utilizado como referência de teste treponêmico o teste TPHA.

#### 4.7 ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 18.0. Foi realizada a análise descritiva, incluindo distribuição de sífilis para variáveis qualitativas. A segunda parte da análise consistiu na comparação entre os testes. Realizou-se o teste Kappa para avaliar a concordância entre o teste rápido e o VDRL, devido à maior importância deste teste na prática da triagem da sífilis na gestação.

#### 4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e obteve a aprovação para desenvolvimento do estudo de acordo com o Parecer CONEP 709/2009, com número de registro CONEP 15409 (Anexo 2 Documento de aprovação do CONEP).

## 5 RESULTADOS

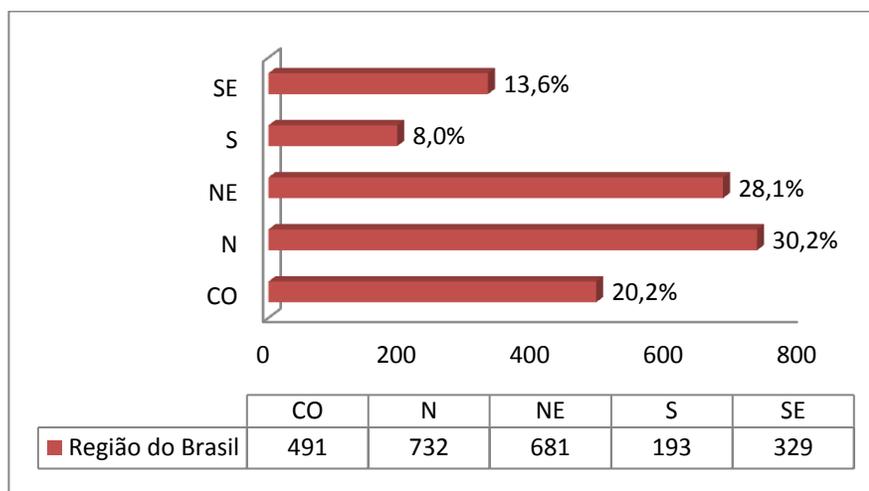
Os resultados foram obtidos pela análise das informações referentes às 2.426 amostras de soro.

### 5.1 INFORMAÇÕES SÓCIODEMOGRÁFICAS

As informações demonstradas nesse estudo são referentes às 2.426 amostras de soro e não tem como objetivo representar a população brasileira.

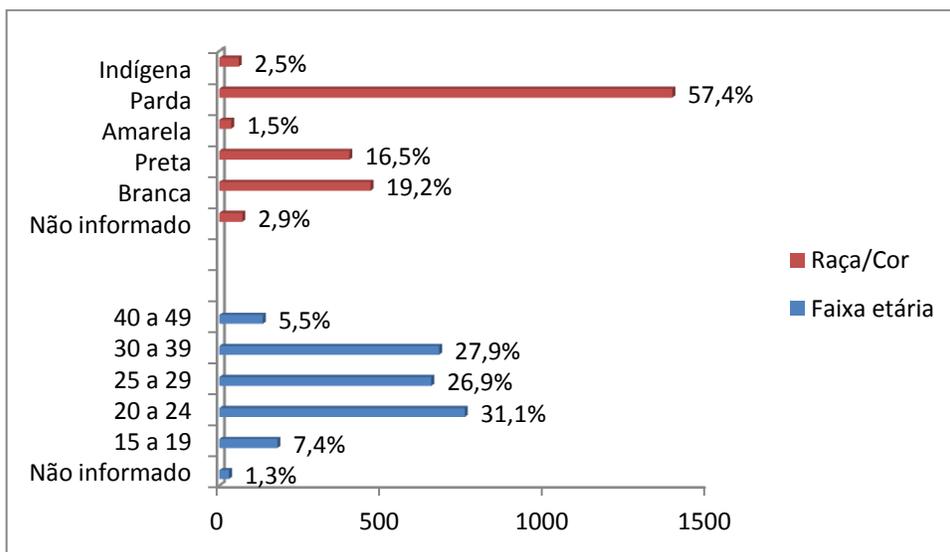
As parturientes analisadas estão distribuídas entre as cinco regiões brasileiras, sendo que a maior proporção está na região Norte, correspondendo a 30,2% da amostra, seguida da região Nordeste, com 28,1%.

**Gráfico 3 – Distribuição da amostra de parturientes por região do Brasil**



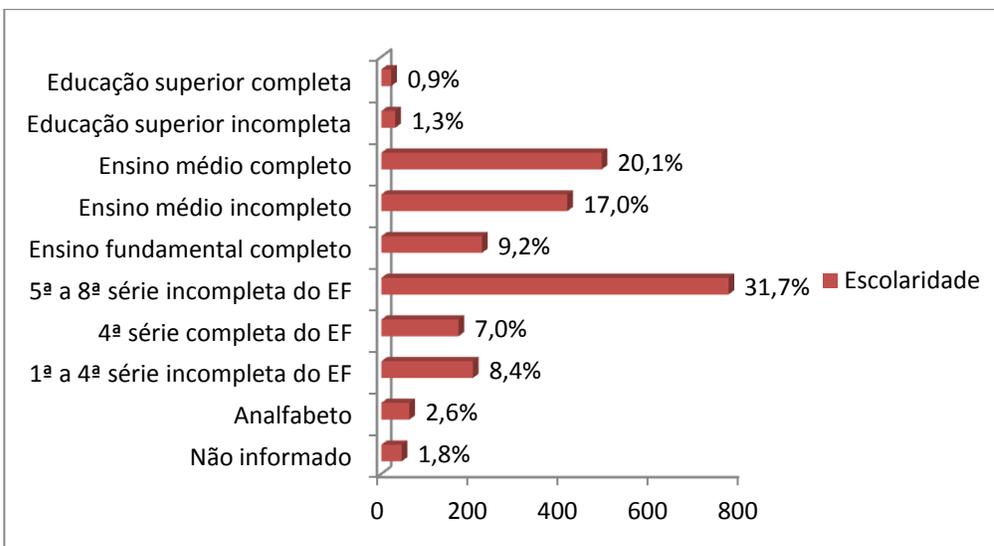
Regiões do Brasil: CO – Centro Oeste / N – Norte / NE – Nordeste / S – Sul / SE – Sudeste

As informações sócio-demográficas das parturientes foram inseridas no QRD por entrevista e/ou consulta de documentos como, cartão pré-natal e/ou prontuário.

**Gráfico 4 – Faixa etária e raça/cor auto declarada das parturientes do estudo**

Vazio: variável não preenchida no banco de dados.

A maior proporção das parturientes se apresentou na faixa etária de 20 a 24 anos e são da raça/cor parda, representando 31,1% (755/2.426) e 57,4% (1.393/2.426), respectivamente.

**Gráfico 5 – Escolaridade das parturientes do estudo**

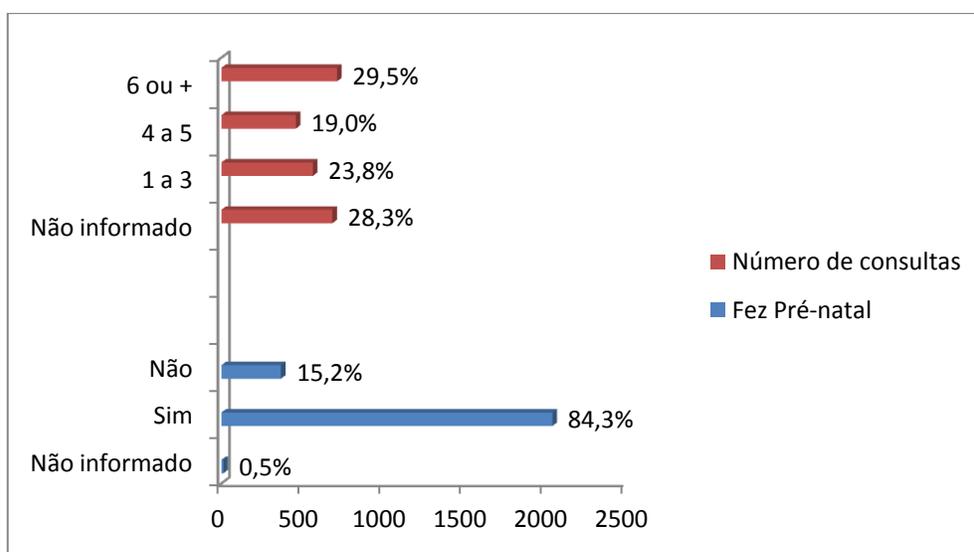
Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

Das parturientes analisadas, 31,7% (769/2.427) tinham 5ª a 8ª série incompleta do EF, seguido de 20,1% (488/2.427) com ensino médio completo.

## 5.2 CONSULTAS E TESTES SOROLÓGICOS PARA SÍFILIS DURANTE O PRÉ-NATAL

Os dados sobre o pré-natal foram obtidos das parturientes utilizando como documento fonte o cartão pré-natal e/ou prontuário.

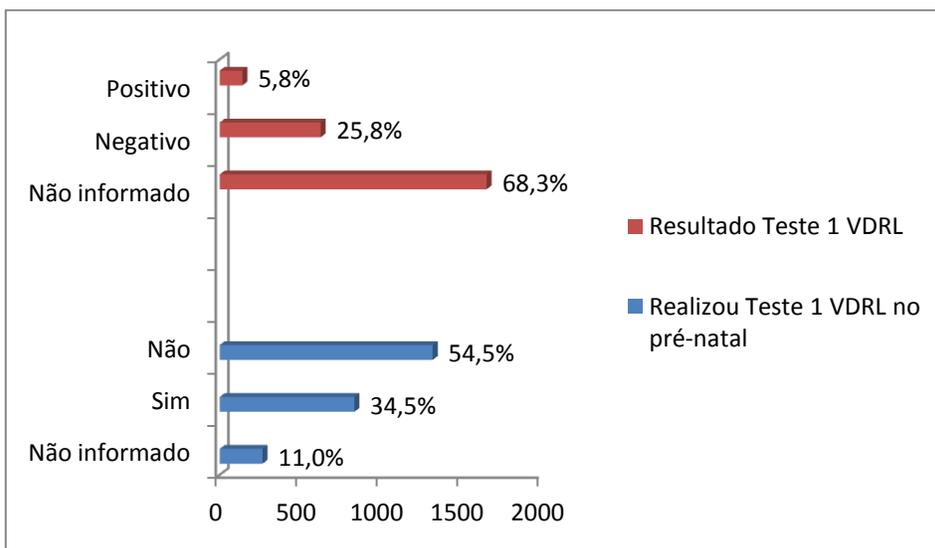
**Gráfico 6 – Realização do pré-natal e número de consultas das parturientes do estudo**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

Das 2.426 amostras de soro das parturientes analisadas, 84,3% (2.046/2.426) haviam feito o pré-natal e entre elas, 29,5% (715/2.426) fez 6 ou mais consultas.

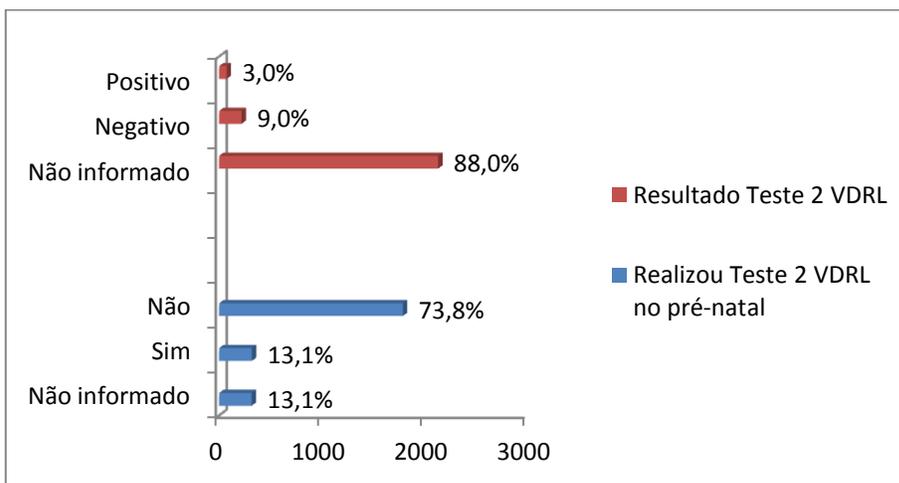
**Gráfico 7 – Realização do teste 1 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes do estudo**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

O teste 1 de VDRL foi realizado por 34,5% (837/2.426) das parturientes, sendo que 5,8% (141/2.426) apresentaram resultados reagente.

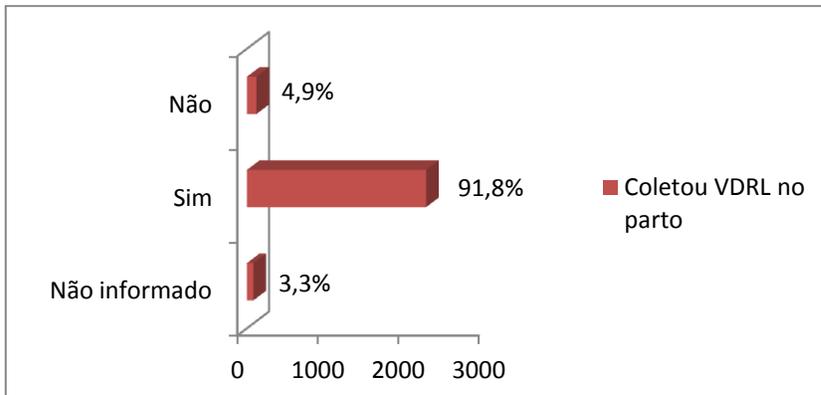
**Gráfico 8 – Realização do teste 2 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes do estudo**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

No teste 2 de VDRL, apenas 13,1% (319/2.426) realizaram e 3,0% (73/2.426) apresentaram resultados reagente nesse teste.

**Gráfico 9 – Coleta de amostra para teste VDRL no momento do parto para as parturientes do estudo**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

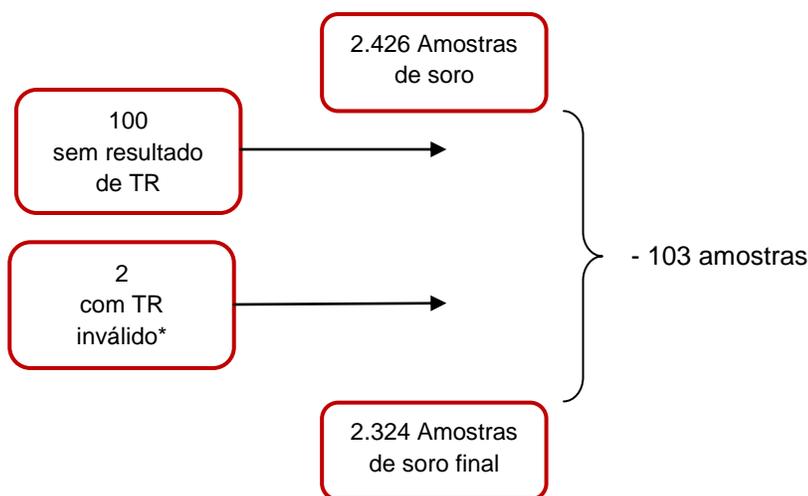
De acordo com o protocolo ministerial, as gestantes devem realizar testes sorológicos para sífilis no primeiro trimestre de gestação, no terceiro trimestre e no momento do parto. Observamos que 91,8% (2.226/2.426) das parturientes tiveram amostra colhida no momento do parto para a realização do VDRL.

### 5.3 ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA DO TESTE RÁPIDO TREPONÊMICO

Foram recebidas 2.426 amostras de soro no laboratório de referência do estudo. Quando foi avaliada a realização do TR nessas 2.426 amostras, verificou-se que 100 parturientes não tiveram seus resultados de TR preenchidos (não realizados ou não transcritos no QRD) e 2 apresentaram resultado inválido no TR. O teste é considerado inválido quando não aparece a linha de controle interno após adição da amostra e do tampão de corrida.

Ou seja, 2.324 amostras puderam ter seus resultados comparados entre o TR e as outras metodologias laboratoriais para sífilis.

**Figura 2 – Fluxograma com o número final de amostras de soro consideradas para análise de concordância do TR**



\*Não apareceu banda de controle interno do teste rápido. Resultado não pode ser considerado.

### 5.3.1 Concordância entre o TR e o VDRL

Foi feita a análise da concordância (Kappa) do teste rápido treponêmico com o teste não treponêmico VDRL. Mesmo sendo testes de metodologias diferentes, treponêmico e não treponêmico, a análise da concordância se justifica pela forma de utilização desses testes na rotina do pré-natal no Brasil, triagem da sífilis.

**Tabela 1 - Resultados dos testes VDRL e TR nas amostras de soro**

	VDRL		Total	
	Reagente	Não Reagente		
Teste Rápido	Reagente	288	70*	358
	Não reagente	25*	1941	1966
Total		313	2011	2324

\* Amostras com resultados discordantes entre o teste VDRL e o TR

A concordância entre o TR e o VDRL, medido pelo índice Kappa, foi de 83,44%, apresentando excelente concordância dentro dos parâmetros de análise dessa variável.

A Tabela 2 apresenta os mesmos resultados da tabela 1, porém detalha os títulos encontrados nas amostras reagentes no VDRL.

**Tabela 2 - Resultados dos testes TR e VDRL nas amostras de soro, com títulos**

		VDRL										
		Amostra Reagente									Total	
Amostra Não Reagente		Título 1:1	Título 1:2	Título 1:4	Título 1:8	Título 1:16	Título 1:32	Título 1:64	Título 1:128	Título 1:256		
<b>Teste Rápido</b>	Reagente	70	69	80	58	30	19	15	5	10	2	358
	Não Reagente	1941	10	8	4	0	2	0	1	0	0	1966
<b>Total</b>		2011	79	88	62	30	21	15	6	10	2	2324

Das 313 amostras reagentes no VDRL, 82,7% (259) apresentaram titulação menor ou igual a 1:8, assim como 82,3% (237) das 288 amostras reagentes no VDRL e no TR apresentaram titulação também menor ou igual a 1:8. Quando avaliamos as discordâncias, 88% (22) das 25 amostras não reagentes no TR e reagentes no VDRL apresentavam titulação menor ou igual a 1:4, sendo 10 amostras com título 1:1, 8 amostras com título 1:2 e 4 amostras com título 1:4.

Considerando as 2.324 amostras que foram submetidas ao TR e ao VDRL, 358 amostras apresentaram resultado reagente no TR e 313 no VDRL, com isso temos 1,9% a mais de positividade do TR em relação ao VDRL.

Porém, 70 amostras apresentaram resultado discordante entre o VDRL e TR, com VDRL não reagente e TR reagente. Essas amostras foram submetidas ao teste laboratorial treponêmico TPHA, considerado o teste padrão neste estudo, e apresentaram o resultado descrito na Tabela 3.

**Tabela 3 - Resultado do teste TPHA nas 70 amostras com resultados discordantes entre Teste Rápido reagente e VDRL não reagente**

<b>Resultados - TPHA</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Reagente	41	58,6
Não reagente	15	21,4
Indeterminado	9	12,8
Inválido	5	7,2
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

As amostras que apresentaram resultado inválido e indeterminado foram repedidas e apresentaram o mesmo resultado. A amostra foi considerada inválida quando houve aglutinação do controle de células. Foi realizado o procedimento de absorção do soro e novamente foram obtidos resultados inválidos.

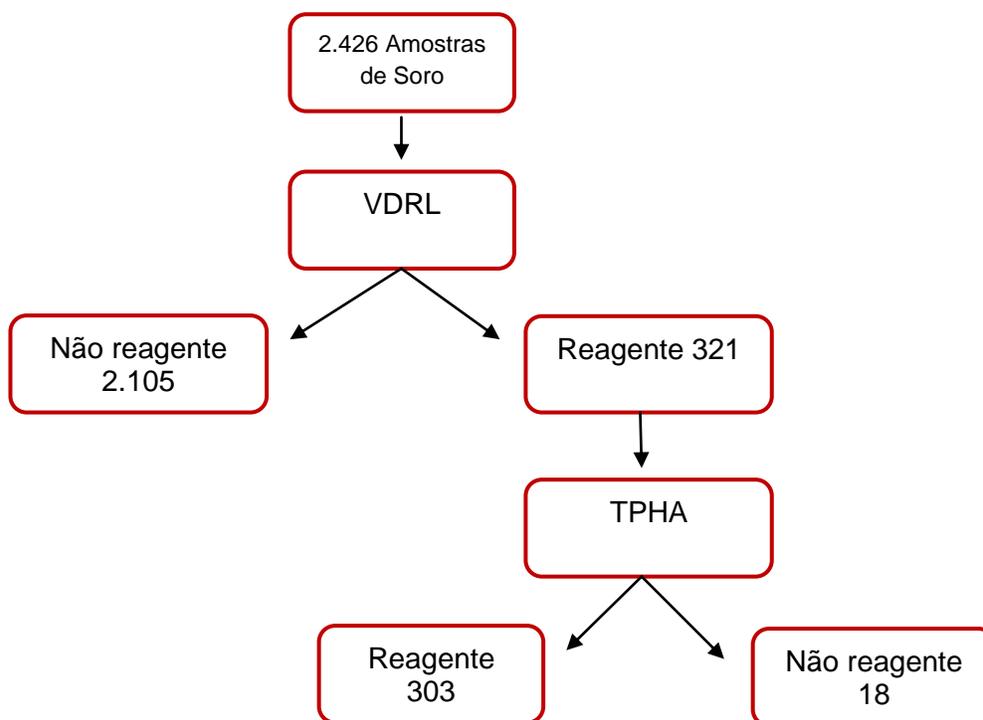
Das 70 amostras que apresentaram resultado reagente no TR, 41 foram confirmadas pelo teste TPHA, e apenas 15 apresentaram resultado não reagente no TPHA. As 14 amostras que apresentaram resultados indeterminados e inválidos não puderam servir como parâmetro para avaliar o resultado do TR.

### **5.3.2 Concordância entre TR e fluxograma laboratorial**

O TR foi também comparado com os resultados encontrados no fluxograma laboratorial (VDRL e TPHA), avaliando a resolutividade do TR na clínica, no momento da consulta.

Das 2.426 amostras de soro enviadas para o laboratório de referência, 321 amostras foram reativas no teste VDRL e então foram submetidas ao teste treponêmico TPHA.

**Figura 3 – Fluxograma laboratorial das amostras de soro**



Verificou-se que 18 amostras obtiveram resultados discordantes, apresentando resultado não reagente no TPHA quando comparado com amostras previamente triadas como reagentes no teste VDRL, indicando falsa positividade do teste VDRL.

Quando se fez a comparação dessas 18 amostras discordantes com o TR realizado na maternidade, foi possível analisar somente 15 amostras, pois 3 não tinham resultado de TR registrado no banco de dados. Dessas 15 amostras, 12 tiveram resultado não reagente no TR, concordando com o teste treponêmico laboratorial, e apenas 3 apresentaram resultado reagente (Tabela 4).

**Tabela 4 - Resultados do teste rápido treponêmico nas amostras que apresentaram resultado reagente no VDRL e não reagente no TPHA**

Resultado – Teste Rápido	n	%
Não reagente	12	80,0
Reagente	3	20,0
Inválido	0	0
Total	15	100,0

Quando resgatamos os resultados dos TR realizados nas maternidades, nas 303 amostras positivas no VDRL e confirmadas no TPHA como reagentes para sífilis, verificamos que 285 amostras foram reagentes no TR, 13 foram não reagentes e 5 não tinham o seu resultado registrado no questionário de dados.

**Tabela 5 - Resultados do teste rápido treponêmico nas amostras que apresentaram resultado reagente no VDRL e reagente no TPHA**

<b>Resultado – Teste Rápido</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Não reagente	13	4,4
Reagente	285	95,6
Inválido	0	0
<b>Total</b>	<b>298</b>	<b>100,0</b>

Ou seja, 95,6% das amostras que tiveram seu resultado reagente utilizando o fluxograma laboratorial já teriam sido definidas corretamente no serviço de atenção primária, utilizando somente o TR treponêmico.

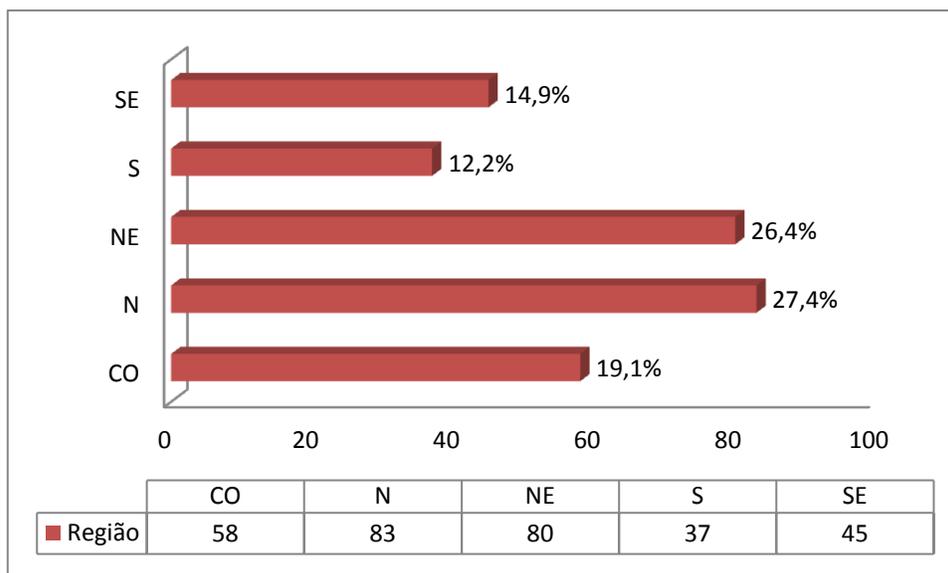
#### 5.4 PARTURIENTES REAGENTES PARA SÍFILIS NO ESTUDO

Para verificarmos as características sociodemográficas das parturientes reagentes para sífilis no estudo, consideraremos todas as parturientes que apresentaram teste TPHA e VDRL reagentes, independentemente da titulação do VDRL.

Como já demonstrado anteriormente, das 321 parturientes reagentes no VDRL, 303 foram confirmadas pelo teste TPHA como reagentes para sífilis. As informações a seguir estarão relacionadas a essas 303 parturientes que foram reagentes para sífilis no momento do parto.

### 5.4.1 Características sociodemográficas

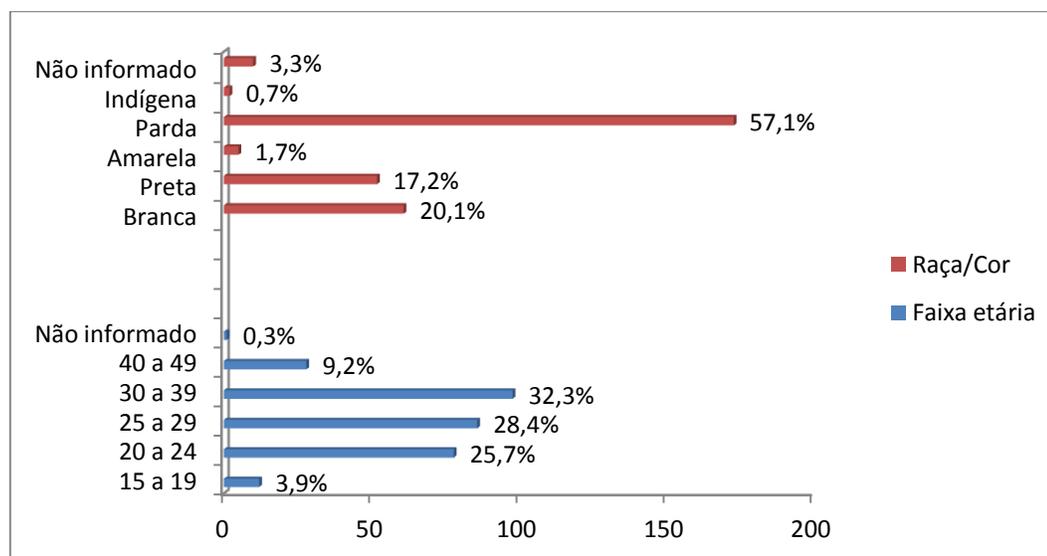
**Gráfico 10 - Distribuição da amostra das parturientes reagentes para sífilis por região do Brasil**



Regiões do Brasil: CO – Centro Oeste / N – Norte / NE – Nordeste / S – Sul / SE – Sudeste

As regiões Norte e Nordeste apresentaram maior concentração das parturientes reagentes para sífilis no estudo, com 27,4% e 26,4%, respectivamente.

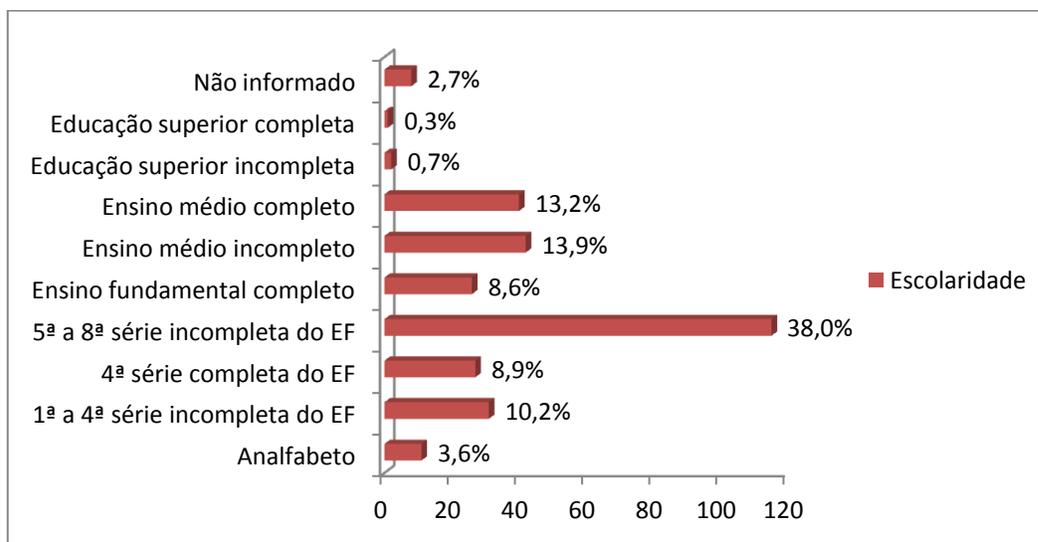
**Gráfico 11 - Faixa etária e raça/cor auto declarada das parturientes reagentes para sífilis**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

Verificamos que das 303 parturientes reagentes para sífilis, a maioria, 32,3% (98/303), encontrava-se na faixa etária de 30 a 39 anos, seguida pela faixa etária de 25 a 29 anos, com 28,4% (86/303). Quanto à raça/cor auto declarada, 57,1% (173/303) eram pardas, seguidas de 20,1% de branca.

**Gráfico 12 - Escolaridade das parturientes reagentes para sífilis**



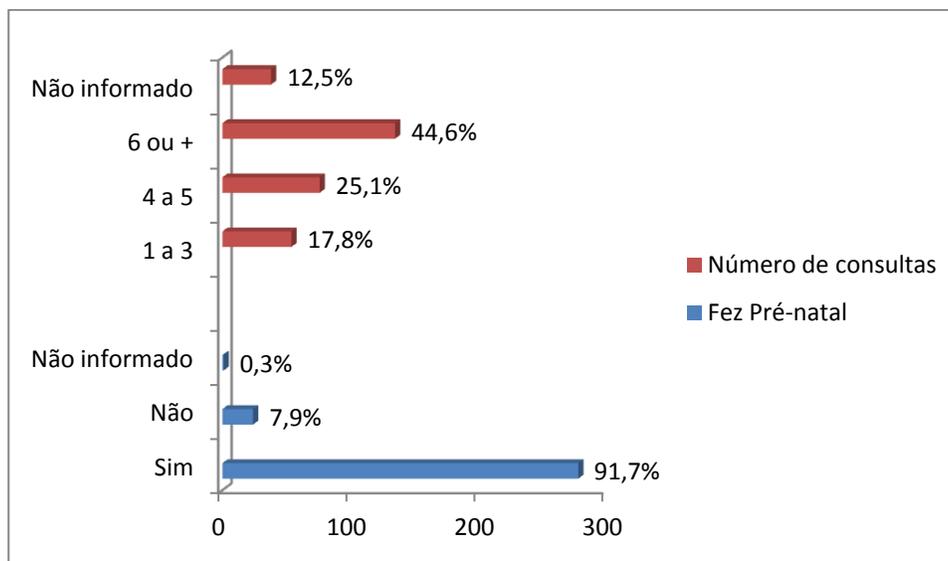
Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

Das parturientes reagentes para sífilis, 38% (115/303) tinham escolaridade de 5ª a 8ª série incompleta do Ensino Fundamental.

#### **5.4.2 Consultas e testes sorológicos para sífilis no pré-natal**

Essas variáveis foram avaliadas para verificar o cumprimento do protocolo ministerial para diagnóstico sorológico da sífilis durante o pré-natal e parto.

**Gráfico 13 - Realização do pré-natal e número de consultas das parturientes reagentes para sífilis**

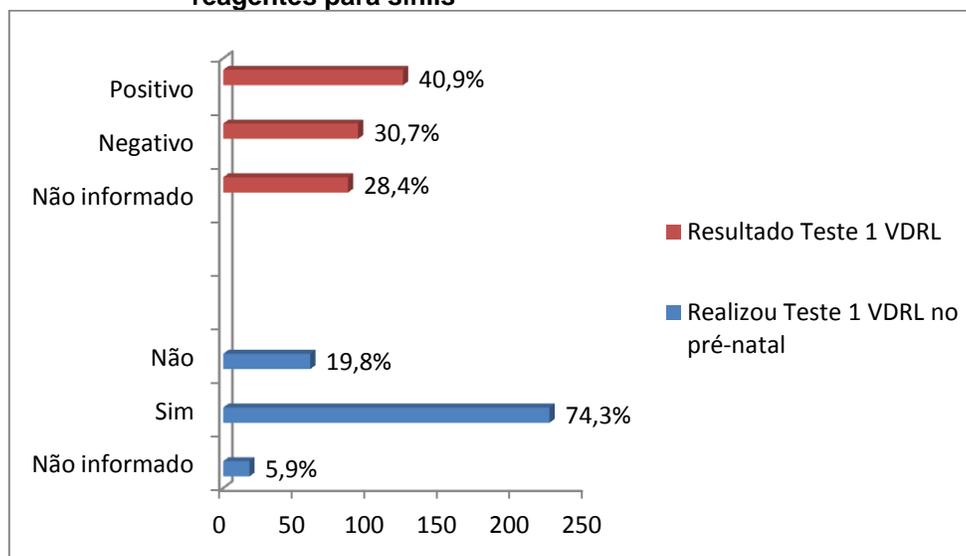


Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

Fez pré-natal: parturiente que fez pelo menos uma consulta de pré-natal.

Verificamos que 91,7% (278/303) das parturientes diagnosticadas com sífilis no estudo haviam realizado o pré-natal e que 44,6% (135/303) fizeram mais de 6 consultas.

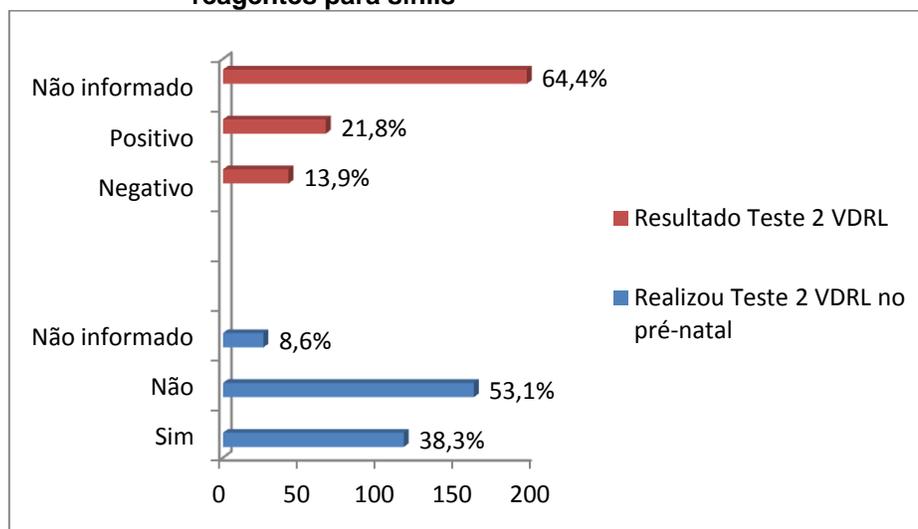
**Gráfico 14 - Realização do teste 1 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes reagentes para sífilis**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

Sobre a realização do teste 1 para sífilis durante o pré-natal, 74,3% (225/303) das parturientes reagentes para sífilis no estudo haviam realizado o teste, sendo que 30,7% (93/303) delas ainda apresentavam resultado não reagente.

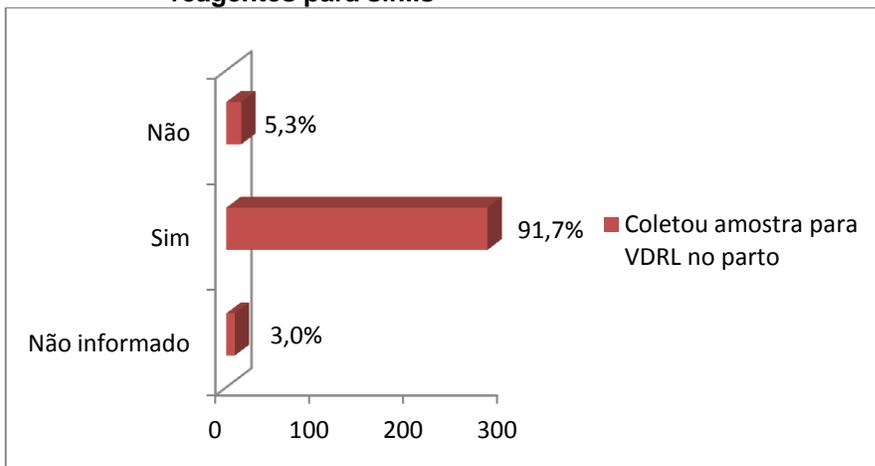
**Gráfico 15 - Realização do teste 2 de VDRL no pré-natal e resultado das parturientes reagentes para sífilis**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

Sobre a realização do teste 2 para sífilis durante o pré-natal, apenas 38,3% (116/303) das parturientes reagentes para sífilis no estudo haviam realizado o teste, sendo que 13,9% (42/303) delas ainda apresentavam resultado não reagente.

**Gráfico 16 – Coleta de amostra para teste VDRL no momento do parto para as parturientes reagentes para sífilis**



Não informado: variável não preenchida no banco de dados.

A maioria das parturientes reagentes para sífilis no estudo, 91,7% (278/303), teve amostra venosa colhida para realização do VDRL no momento do parto.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como principal objetivo analisar a concordância do teste rápido treponêmico com o teste mais utilizado para a triagem de sífilis no Brasil, o VDRL, com vistas a sua utilização na triagem reversa das gestantes durante o pré-natal. O resultado deste estudo pode subsidiar as decisões dos profissionais de saúde que já estão vivenciando a alteração na rotina diagnóstica da sífilis no pré-natal, que consiste na utilização do teste rápido para todas as gestantes atendidas nos serviços de atenção primária à saúde.

A concordância entre o TR e o VDRL encontrada neste estudo foi excelente, demonstrando que o início do tratamento para prevenção da transmissão vertical da sífilis pode ser realizado a partir do resultado do TR, sem a necessidade de confirmação laboratorial. Ou seja, o tempo de devolução do resultado laboratorial e de retorno da gestante para nova consulta seria resumido a uma única consulta, o que diminuiria a vulnerabilidade da criança, durante a gravidez (AMARAL, 2012). A triagem materna e o tratamento podem reduzir a incidência de morte perinatal e natimorto para sífilis em 50 a 80% (BARROS et al., 2010; ISHAQUE et al., 2011).

A importância dos Estudos Sentinela Parturientes do Ministério do Saúde pode ir além dos seus objetivos específicos de estimativa da taxa de prevalência e avaliação da qualidade da assistência pré-natal. Com este trabalho, demonstramos que os dados gerados pelo Sentinela sobre as metodologias sorológicas realizadas, podem ser utilizados para avaliar o desempenho dos testes e fazer recomendações sobre sua forma de utilização nos laboratórios e serviços de saúde do Brasil.

Em relação à análise da concordância do teste rápido treponêmico, esse ponto foi desenvolvido para demonstrar seu desempenho e as vantagens de sua utilização na consulta de pré-natal. Fitzgerald et al. em 2003 publicaram uma avaliação de sugestão de descentralização da triagem, com o objetivo de torna-la mais efetiva (BENZAKEN et al., 2007; FITZGERALD et al., 2003).

A realização do teste rápido treponêmico para a gestante e suas parcerias sexuais, já na primeira consulta do pré-natal, pode diminuir a perda de seguimento dessa gestante, uma vez que não haverá necessidade de aguardar resposta

laboratorial e nem agendar nova consulta para informar o diagnóstico e iniciar tratamento, quando indicado. Saraceni et al. avaliaram a estratégia de utilização do TR como triagem nos serviços de pré-natal da Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro e citaram que o TR pode ser o diferencial em locais de captação precoce para o pré-natal, sem adesão ao serviço, pois iria permitir tratamento imediato de casos que poderiam ser perdidos. (SARACENI et al., 2005).

Outro ponto relevante é que o início precoce do tratamento da gestante com penicilina pode reduzir significativamente a taxa de transmissão vertical, pois evitará que o feto passe mais tempo exposto à transmissão transplacentária e também, quando realizado o tratamento mais tardio, principalmente nos últimos meses de gestação, as adaptações fisiológicas maternas são máximas, com aumento do débito cardíaco, da volemia e do fluxo sanguíneo renal, resultando em elevação do *clearance* de creatinina e redução da concentração de proteína plasmática. Essa condição pode dificultar o alcance da concentração inibitória mínima (MIC) para a ação adequada da penicilina. Daí considerar-se a sífilis congênita provável em recém-nascidos de gestantes soropositivas para a doença, tratadas no mês anterior ao parto (GUINSBURG et al., 2010).

Dessa forma, esse tipo de abordagem terapêutica pode atuar de forma precoce e evitar gastos com o tratamento e acompanhamento do bebê de gestante não tratada adequadamente. Vale lembrar a recomendação de Ingraham em 1951 e válida até hoje: “o valor da penicilina para prevenir a passagem da sífilis da mãe para a criança aproxima-se à perfeição” (INGRAHAM et al., 1951 apud LARSEN et al., 1995).

Outra vantagem na utilização do teste rápido na triagem reversa das gestante está na possibilidade de acesso das gestantes que residem em regiões geográficas distantes ou remotas. Muitas dessas gestantes, quando conseguem acessar um serviço de saúde, não têm condições de retornar mais vezes ao serviço e aguardar resultados laboratoriais. A Organização Mundial da Saúde recomenda a utilização de testes rápidos para a sífilis em locais com difícil acesso aos serviços de saúde, por permitir tratamento imediato (SCHMID, 2004; MABEY et al., 2006; MABEY et al., 2012; BENZAKEN et al., 2007).

Hoje no Brasil, o procedimento para pesquisa de sífilis durante o pré-natal consiste na coleta de amostra venosa e agendamento de nova consulta para análise dos resultados laboratoriais. Geralmente, os laboratórios realizam o teste não treponêmico como triagem e, caso este apresente resultado reagente, a amostra é submetida ao teste treponêmico para a confirmação (BRASIL, 2011; MACEDO, 2008). Muitas vezes os laboratórios não possuem os testes treponêmicos para confirmação do diagnóstico, liberando o laudo somente com o resultado do teste não treponêmico ou enviando a amostra para outro laboratório de referência. Isso acarreta demora no retorno desse resultado para a gestante, que muitas vezes chega ao momento do parto sem saber seu *status* sorológico para sífilis.

Essa abordagem de utilizar o VDRL para triagem de gestantes deve ser repensada no cenário atual de implementação do TR nos serviços de pré-natal, já que o teste não treponêmico pode apresentar resultados falso positivos em pacientes com malária, mononucleose infecciosa, virose, hanseníase virchowiana e doenças autoimunes como lupus, entre outras (AVELLEIRA et al., 2006).

Mesmo que essa metodologia não treponêmica possa representar baixo custo, possui limitações de se utilizar um teste não específico para *Treponema pallidum* na triagem, além de ser um teste que requer operação manual e cujo resultado pode ser afetado pela subjetividade de interpretação do operador (BINNICKER, 2012).

O teste VDRL pode ser considerado um teste de simples execução, porém é um teste de difícil padronização pelos laboratórios, pois além da correta realização dos seus procedimentos técnicos como preparo da suspensão antigênica, tipo de placa utilizada, velocidade correta de execução, temperatura e diluição do soro, ainda existem os problemas relacionados à qualidade dos kits disponíveis no mercado (BAZZO, 1999).

A falta de padronização dos kits comercializados no Brasil foi demonstrada por Nunes (1998) quando comparou treze kits de marcas diferentes e verificou que não havia controle dos testes e que houve variação de resultado do mesmo soro de não reagente a reagente com título 1/32 entre as marcas analisadas (NUNES, 1988).

A possibilidade de iniciar a triagem de sífilis com teste treponêmico está oficialmente normatizada no Brasil. Está em vigor a portaria ministerial nº 3.242 de 30 de dezembro de 2011, que regulamenta a pesquisa laboratorial de sífilis e que apresenta dois fluxogramas para este fim, e um terceiro fluxograma para utilização do TR como triagem (BRASIL, 2011).

Para o teste rápido, há um fluxograma orientando a sua utilização como triagem em situações especiais. Essas situações são:

- Localidades e serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial ou regiões de difícil acesso;
- CTA - Centro de Testagem e Aconselhamento;
- Segmentos populacionais mais vulneráveis às DST, de acordo com situação epidemiológica local;
- População indígena;
- Gestantes e seus parceiros em unidades básicas de saúde, particularmente no âmbito da Rede Cegonha; e
- Outras situações especiais definidas pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/SVS/MS para ampliação do diagnóstico da sífilis.

Já para o laboratório, a triagem reversa pode apresentar economia de tempo para realização da pesquisa de sífilis, diminuir a subjetividade de leitura dos testes, automação, uso de anticorpos específicos e melhorar a sensibilidade e especificidade da triagem da amostra.

Quando se considera essa triagem reversa fora da estrutura laboratorial, utilizando teste rápido, espera-se uma redução da demanda laboratorial para pesquisa de sífilis, pois as amostras seriam previamente triadas nos serviços de saúde, esperando dessa forma, uma resposta mais ágil do laboratório quando solicitadas as provas de acompanhamento de tratamento das gestantes. Saraceni et al. colocam como lições aprendidas após avaliação da estratégia de utilização do TR na triagem de gestantes que o sistema de diagnóstico laboratorial deveria ser eficiente, pois se o custo do VDRL é tão baixo, realização simples, deveria ser possível organizar a rede de

laboratórios para que as respostas fossem dadas de forma rápida (SARACENI et al., 2005). Porém, não é isso que temos visto nos serviços laboratoriais do Brasil.

Um ponto sempre questionado quando se fala da triagem de sífilis utilizando TR treponêmico é a memória imunológica. Pacientes que foram adequadamente tratados, sem sífilis em atividade, em geral apresentam resultado reagente (WORKOWSKI et al., 2010; DOUGLAS, 2009; WHO, 2003; BRASIL, 2007). Como os anticorpos produzidos na sífilis não proporcionam proteção contra nova infecção e, por se tratar de gestante, a decisão de indicar terapia deverá ser considerada pelo clínico. Vale ressaltar que não há relatos na literatura de resistência do *T. pallidum* à penicilina e que essa intervenção poderá evitar uma possível transmissão para o bebê. Outra observação é que não se considera mais que baixas titulações no teste não treponêmico ( $\leq 1/8$ ) sejam compatíveis com resultados falso positivos ou cicatriz sorológica sem que sejam levadas em conta as condições clínicas e epidemiológicas do paciente (BRASIL, 2011).

Já esta em processo de avaliação o teste rápido que detecta anticorpos específicos para *T. pallidum* e anticorpos anti-cardiolipina na mesma plataforma de teste. Os resultados que virão sobre esse tipo de teste rápido podem subsidiar de maneira mais completa a conduta do profissional de saúde, porém as condições clínicas e epidemiológicas do paciente ainda deverão ser consideradas para a definição do diagnóstico de sífilis.

Podemos encontrar resultados discordantes entre testes treponêmicos e não treponêmicos para sífilis, devido às características da doença e dos testes. Os testes treponêmicos tendem a permanecer positivos enquanto os não treponêmicos tornam-se negativos. Esses resultados podem ser devido aos casos de sífilis passada, curada após tratamento ou espontaneamente, onde há persistência de anticorpos treponêmicos, que podem também ser decorrentes de pacientes com sífilis nas fases primária ou tardia (CDC, 2001; SEÑA et al, 2010; LARSEN et al, 1995).

O objetivo desse estudo não foi validar o teste rápido e sim de avaliar a sua concordância com o teste VDRL e também com os resultados que seriam fornecidos pelos laboratórios, utilizando o fluxograma laboratorial.

Vários estudos já foram realizados para a validação do teste rápido utilizado neste projeto, o SD Bioline 3.0, assim como para várias outras marcas de teste rápido para sífilis. No estudo de validação da SDI Media Report, a sensibilidade do Bioline foi 95% e a especificidade 94,9% (WHO, 2003). Benzaken et al. também reportam o desempenho do teste rápido SD Bioline em seu estudo, tanto no ambulatório quanto no laboratório. A sensibilidade do teste foi 88,2% e a especificidade 99,4%, no ambulatório. Já a sensibilidade encontrada pelos profissionais de laboratório foi de 90,2% e especificidade de 99,4% (BENZAKEN et al., 2007). Quando comparado com o TPHA, o TR SD Bioline obteve 90,4% de sensibilidade e 100% de especificidade, com valor de kappa 0,89% (KIATTISAK et al., 2008). Ou seja, os dados de validação de testes rápidos podem ser facilmente encontrados na literatura para subsidiar a escolha e aquisição do teste rápido para ser utilizado em serviço.

Com os dados deste estudo, verificou-se que quando se comparou o TR com o VDRL, houve concordância de 83,44%, medido pelo índice kappa, correspondendo na escala padrão dessa variável uma concordância excelente.

Das 2.324 amostras de soro do estudo, 358 parturientes apresentaram reatividade nos testes rápidos realizados nas maternidades sendo que 313 apresentaram reatividade para o VDRL. Tivemos, portanto, 45 parturientes reagentes a mais quando utilizamos o TR como triagem, o que representou 1,9% no total de amostras avaliadas.

Comparando os resultados discordantes encontrados entre o TR e o VDRL, 70 amostras apresentaram resultado reagente no TR e não reagente no VDRL.

Quando comparamos o resultado dessas 70 amostras com o teste de referência, o TPHA, verificamos que 41 amostras obtiveram o mesmo resultado do TR reagente, e apenas 15 confirmaram-se negativas pelo TPHA (14 amostras tiveram resultados inválidos ou indeterminados). Sendo assim, 41 parturientes não teriam sido diagnosticadas para sífilis pelo VDRL. Essas poderiam ser amostras de parturientes com sífilis adequadamente tratada (memória imunológica) ou ainda tratar-se de casos de sífilis recente ou tardia, onde os níveis de anticorpos anti-cardiolipina estão abaixo

do nível de detecção do teste VDRL. Entretanto, o teste rápido apresentou falsa positividade em outras 15 amostras destes casos discordantes.

Neste contexto de gravidez, a possibilidade de resultado falso negativo na triagem seria mais grave, pois perderíamos de tratar a gestante, com risco de comprometimento fetal.

Quando se comparou o resultado do TR com o fluxograma aplicado no estudo e utilizado por grande parte dos laboratórios do Brasil, encontramos 95,6% de positividade no TR para as amostras reagentes no VDRL e no TPHA. Estes casos já teriam resultado positivo definido corretamente pelo TR na consulta do pré-natal.

Cabe ressaltar que após início do tratamento, a gestante deverá ter seu controle de cura realizado mensalmente com VDRL, ou seja, o protocolo de diagnóstico, tratamento e acompanhamento da sífilis que é preconizado no Brasil e está contido no Plano Operacional de Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis, 2007, deverá ser seguido, sendo o teste rápido apenas uma ferramenta de intervenção rápida e precoce.

As comparações realizadas neste estudo entre TR, VDRL e fluxograma laboratorial demonstraram a viabilidade de utilização do TR. A triagem reversa já é uma realidade na rotina de pré-natal e pode trazer agilidade diagnóstica e tratamento imediato nos casos positivos, contribuindo para a quebra da cadeia de transmissão e incidência de novos casos de SC.

Uma das limitações observadas nesse estudo foi o alto índice de não preenchimento das informações no QRD. Esse fato dificultou a observação mais exata das proporções encontradas para variáveis qualitativas.

Outro ponto limitante foi o critério definido no estudo para a coleta das amostras de soro, que selecionaram as parturientes que não apresentavam informações sobre os testes VDRL realizados no pré-natal. Ou seja, as amostras representam um cenário mais deficiente quanto ao cumprimento do protocolo ministerial para sorologia de sífilis durante o pré-natal e parto.

Cabe ressaltar que a subamostra do Estudo Sentinela Parturientes 2010/2011 utilizada neste estudo não foi avaliada com o objetivo de fazer inferência sobre a qualidade da assistência pré-natal no Brasil.

Avaliando somente as parturientes reagentes para sífilis no estudo, ou seja, as que apresentaram TPHA e VDRL reagentes (303 parturientes), com qualquer titulação, verificamos que a maior distribuição dessas parturientes esta na região Norte e Nordeste, com 27,4% e 26,4%, respectivamente, e que quanto à faixa etária, mais parturientes encontram-se entre 30 e 39 (32,3%), seguida da faixa etária entre 25 a 29 anos (28,4%). Em relação à escolaridade, 38% apresentam-se na faixa compreendida entre a 5ª a 8ª série incompleta do ensino fundamental. A raça/cor parda foi evidenciada em 57,1% da amostra estudada.

Esses dados encontrados no estudo vão ao encontro das informações do Boletim Epidemiológico da Sífilis 2012, onde 22,1% das gestantes com sífilis registradas no SINAN possuem nível de escolaridade de 5ª a 8ª série incompleta e 46,5% são da raça/cor parda, seguida da branca com 28,7%. Com relação à faixa etária, 52,4% das gestantes notificadas com sífilis estão entre 20 e 29 anos, porém neste estudo, as parturientes com sífilis estão mais frequentes na faixa etária de 30 a 39 anos.

Quando analisamos a coleta de sangue para teste VDRL no momento do parto, verificamos que aproximadamente 92% das parturientes haviam cumprido essa recomendação ministerial.

No momento do parto, 91,7% (278/303) das parturientes reagentes para sífilis haviam feito pré-natal, sendo que 74,3% (225) fizeram o primeiro teste para sífilis e somente 38,3% (116) fizeram o segundo teste VDRL no pré-natal, demonstrando que o protocolo ministerial que recomenda duas testagens durante o pré-natal não foi cumprido nos serviços de atenção primária por pelo menos 53,1% dessas. Essa falha de adesão ao protocolo ministerial foi relatada por Szwarcwald et al. que verificaram que apenas 16,9% das gestantes do Brasil realizaram os dois testes de VDRL no pré-natal e, das gestantes que não realizaram consulta pré-natal, 1,8% teve resultado positivo na hora do parto (SZWARCOWALD et al., 2007).

Considerando somente as 225 gestantes que fizeram o teste 1 VDRL no pré-natal, 41,33% (93) apresentaram resultado não reagente neste teste, assim como 36,2% (42/116) das gestantes que fizeram o teste 2 VDRL, que soroconverteram e apresentaram resultado reagente para o estudo, no momento do parto. Isso nos mostra que as gestantes estão ainda adquirindo sífilis durante a gestação e que o não cumprimento do protocolo de rastreamento sorológico da sífilis durante a gestação e parto pode resultar no aumento de casos de sífilis congênita. Szwarcwald et al. evidenciaram que das gestantes com resultado negativo no primeiro teste, 0,4% apresentaram reatividade no segundo teste de VDRL do pré-natal (SZWARCWARD et al., 2007).

Esses números mostram que ainda há muito a ser trabalhado em relação à qualidade de assistência pré-natal.

A implantação de teste rápido nos serviços de atenção pré-natal proporciona acesso precoce ao diagnóstico e tratamento da sífilis na gestante e parceria sexual, contribuindo para a quebra da cadeia de transmissão da sífilis e diminuição dos casos de SC.

## 7 CONCLUSÃO

1. O teste rápido treponêmico utilizado no estudo apresentou concordância excelente com o teste VDRL, kappa igual a 83,44%, demonstrando que a triagem reversa da sífilis em gestante pode ser considerado para a tomada de decisão de início imediato do tratamento dos casos positivos.
2. O teste rápido foi positivo em 95,6% das gestantes que tiveram laudo laboratorial reagente para sífilis, ou seja, o TR pode dar maior resolutividade para as gestantes testadas na consulta pré-natal, sem necessidade de aguardar o diagnóstico laboratorial.
3. Das parturientes selecionadas para este estudo, 84,3% realizaram pelo menos uma consulta de pré-natal até o parto, porém 54,5% não haviam feito o teste 1 VDRL e 73,8% não fizeram o teste 2 VDRL, demonstrando a necessidade de melhorar a qualidade da assistência diagnóstica para sífilis durante o pré-natal.
4. Considerando somente as parturientes reagentes para sífilis no estudo, no momento do parto, aproximadamente 92% delas haviam realizado o pré-natal. Das gestantes que realizaram o teste 1 de VDRL e teste 2 de VDRL durante o pré-natal, 41,3% e 38,3% infectaram-se depois desses momentos, respectivamente. Com isso conclui-se que as gestantes ainda estão adquirindo sífilis durante a gestação e que o não cumprimento das recomendações do Ministério da Saúde para a sorologia de sífilis durante o pré-natal e parto pode resultar no aumento do número de casos de sífilis congênita.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, E. Sífilis na gravidez e óbito fetal: de volta para o futuro. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(2):52-5.

AVELLEIRA, J.C.R; BOTTINO G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. *An Bras Dermatol.* 2006, 81(2): 111-26.

BARROS, F.C. et al. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10(Suppl 1):S3.

BAZZO, M.L. Avaliação do Uso de Teste Treponêmico Imunoenzimático Competitivo na Triagem Sorológica da Sífilis em 23.531 Soros de Uma População de baixa Prevalência. 1999. 99 f. Dissertação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

BENZAKEN, A.S.; GALBÁN GARCÍA, E.; SARDINHA, J.C.; DUTRA JUNIOR, J.C.; PEELING, R. Rapid tests for diagnosing syphilis: validation in an STD clinic in the Amazon Region, Brazil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23 Sup 3:S456-S464,* 2007.

BIALYNICKI-BIRULA, R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol.* 2008, v. 26, n.1, p. 79-88

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria número 542. Publicada no DOU em 24/12/1986. Brasília, 1886.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria número 569. Publicada no DOU em 01/06/2000. Brasília, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Projeto de eliminação da sífilis congênita. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria número 766. Publicada no DOU em 21/12/2004. Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria número 33, Publicada no DOU em 14 de julho de 2005. Brasília, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis DST. Brasília: Ministério da Saúde; 4ª Ed. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de DST e Aids. Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis. Manual de Bolso. Coleção DST. Série manuais 80. Brasília. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria número 3.242. Publicada no DOU em 30/12/2011. Brasília 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria número 77. Publicada no DOU em 12/01/2012. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico-Sífilis 2012. Ano I, nº 01. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção e Saúde. Rede Cegonha. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/.../rede\\_cegonha.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/.../rede_cegonha.pdf). Acesso em: 07 de abr de 2013, 13:03h.

BROWN, W.J.; DONOHUE, J.F.; AXNICK, N.W.; BLOUNT, J.H.; EWE, N.H.; JONES, O.J. Syphilis and other venereal diseases. Cambridge; 1970.

BROWN, D.L.; FRANK, J.E. Diagnosis and Management of Syphilis. Am Fam Phys. 2003, 1,68(2); 283-90.

CAMARGO, M.E. Sífilis. In Ferreira AW, Ávila SLM. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001.p.215-20.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. MMWR. Congenital Syphilis – United States, 1998. 1999, 48:757-761.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Youth risk behavior surveillance United States, 2005. MMWR 2006;55.

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

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

CLYNE, B.; JERRARD, D.A. Syphilis testing. J Emerg Med. 2000, 18(3):361-7.

CUMMINGS, M.C.; LUKEHART, A.S.; MARRA, C.; SMITH, B.L.; SHAFFER, J.; DEMEO, L.R.; CASTRO, C.; McCORMACK, W.M. Comparison of methods for the detection of treponema pallidum in lesion of early syphilis. Sex Transm Dis. 1996,23(5):366-9.

DE CODES, J.S.; COHEN, D.A.; DE MELO, N.A.; TEIXEIRA, G.G.; LEAL, A. dos S.; SILVA, T. de J.; DE OLIVEIRA, M.P. Screening of sexually transmitted diseases in

clinical and non-clinical setting in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2006, 22(2):325-34.

DE LORENZI, D.R.S.; MADI, J.M. Congenital syphilis as a prenatal care marker. *Rev Bra Gin Obst*, 2001; 23(10): 647-652.

DEACON, W. E., V. H. Falcone, and A. Harris. 1957. A fluorescent test for treponemal antibodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 96:477–480. (apud LARSEN, S.A. *et al.*, 1995).

DOMINGUES, R.M.S.M. Sífilis congênita: uma doença secular desafiando o terceiro milênio. *Saúde em Foco* 1998, 17:30-33.

DOUGLAS, J.M. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. 2009. *JAMA* 301: 769–771.

EMERSON, C.R. Syphilis: A review of the diagnosis and treatment. *O infect Dis J*.2009, 3:143-147.

FENTON, K.A, BREBAN, R.; VARDAVAS, R.; OKANO, J.T.; MARTIN, T.; ARAL, S.; BLOWER, S. Infectious syphilis in high-income setting in the 21st century. *Lancet Infect Dis*. 2008, Apr;8(4):244-53.

FERREIRA, A.W.; LEMOS, E.A.; BELÉM, Z.R.; CAMARGO, M.E. Padronização e avaliação do desempenho do reagente Hemapallidum, nova formulação, no diagnóstico sorológico da sífilis. *Laes & Haes*.1997;Abril/maio:80-8.

FICARRA, G.; CARLOS, R. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implication. *Head Neck Pathol*. 2009,3(3):195-206.

FITZGERALD, D.W.; BEHETS, F.; PREVAL, J.; SCHULWOLF, L.; BOMMI, V.; CHAILLET, P. Decreased congenital syphilis incidence in Haiti's rural. Artibonite region following decentralized prenatal screening. *Am J Public Health* 2003; 93; 444-6.

FIUMARA, N.J. Reinfection primary, secondary and latent syphilis: The serologic response after treatment. *Sex Transm Dis*. 1980 Jul-Sep; 7(3): 111-5.

FLEMING, D.T.; WASSERHEIT, J.N. 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 Feb; 75(1):3-17.

FLICHMAN, J.C. Sífilis I – Microbiologia e Imunologia. Passos MRL. DST. Rio de Janeiro. *Cultura Médica*. 1995.

GENÇ, M.; LEDGER, W.J. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect*. 2000;76(2):73-9.

GUINSBURG, R.; SANTOS, A.M.N. Critérios Diagnósticos e Tratamento da Sífilis Congênita. *Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2010.

GUTMAN, L. Gonococcal diseases in infants and children. In: Holmes et al., Eds. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill Inc, 1999: 1146, Table 82-1.

HARRIS, A.; ROSENBERG, A.A.; RIEDEL, L.M. A microfloculation test for syphilis using cardiolipin antigen: preliminary report. *J. Vener. Dis.* 1946. Inform. 27:159–172 (apud LARSEN et al., 1995).

HENSEL, U.; WELLENSIEK, H.J.; BHAKDI, S. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis immunoblotting as a serological tool in the diagnosis of infections. *J Clin Microbiol.* 1985;21:82-7.

HOOK, E.W. 3<sup>rd</sup>.; MARRA, C.M. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992, Apr 16;326(16):1060-9.

INGRAHAM, N. R.Jr. Section II. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis. *Acta Dermatovenerologia.* 1951. 31(Suppl. 24):60–88 (apud LARSEN SA et al., 1995).

ISHAQUE, S.; YAKOOB, M.Y.; IMDAD, A.; GOLDENBERG, R.L.; EISELE, T.P.; BHUTTA, Z.A. Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review. *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3):S3.

KELLOGG, D.S. Jr.; MOTHERSHED, S.M. Immunofluorescent detection of *Treponema pallidum*: a review. *JAMA.* 1969; 107:938–941 (apud LARSEN et al., 1995).

KIATTISAK, V.; WORSAK, K.; SRIVILAI, W.; SUCHART, S.; WINYOU, W. Evaluation of SD Biotec Syphilis 3.0 for syphilis diagnosis. *J Med Tech Phy Ther.* Set – Dec 2008.

KOHN, J. An immunochromatographic technique. *Immunol* 1968, 15: 863-865.

LARSEN, S.A.; FARSHY, C.E.; PENDER, B.J.; ADAMS, M.R.; PETIT, D.E.; HAMBIE, E.A. Staining intensities in the fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-Abs) test: association with the diagnosis of syphilis. *Sex Transm Dis.* 1986;4:221-7.

LARSEN, S.A.; STEINER, B.M.; RUDOLPH, A.H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995,8(1):1-21.

LARSEN, S.A.; POPE, V.; JOHNSON, R.E.; KENNEDY, J.R. A manual of tests for syphilis. Washington: A PHA, 1998, 361.

LEAL, M.C.; SARACENI, V. Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação de sífilis congênita do município do Rio de Janeiro: 1999-2000 (tese de doutorado). Rio de Janeiro: Escola nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2005.

MABEY, D.; PEELING, R.; BALLARD, R.; et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sex Transm Infect* 2006;82 (Suppl 5):S13–6.

MABEY, D.; SOLLIS, K.; KELLY, H.; et al. Point-of-care tests to strengthen health systems and save newborn lives: the case of syphilis. *PLoS Med* 2012;9:1–6.

- MACEDO FILHO, J.V. Prevalência de sífilis em gestante no estado de Goiás triadas pelo programa de proteção à gestante – janeiro de 2005 a dezembro de 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde, Brasília, 2008.
- MAHONEY, J.F.; ARNALD, R.C.; HARRIS, A.D. Penicillin treatment of early syphilis. *Am J Public Health* 1943; 33: 1387-91.
- NAKASHIMA, A.K.; ROLFS, R.T.; FLOCK, M.L.; KILMAX, P.; GREENSPAN, J.R. Epidemiology of syphilis in the United States, 1941-1993. *Sex Transm Dis*. 1996,23(1):16-23.
- NELSON, R. A.; Jr., and M. M. Mayer. 1949. Immobilization of *Treponema pallidum* in vitro by antibody produced in syphilitic infection. *J. Exp. Med.* 89:369–393 (apud LARSEN, A.S., 1995).
- NUNES, J.P. Contribuição para garantia da qualidade na sorologia de sífilis. Tese de doutorado USP 1988.
- OMS/OPS. Infecciones de Transmisión Sexual: Marco de referencia para la prevención, atención y control de las ITS. Herramientas para su Implementación. OPS, Unidade de HIV/AIDS/DST. Grupo de Trabalho Técnico. DST - PAC. Junho de 2004.
- ORIEL, J.D. The Scars of Venus. A History of Venereology. *J Clin Pathol*. 1994, 47(8):776.
- PALMER, H.M.; HIGGINS, S.P.; HERRING, A.J.; KINGSTON, M.A. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect*. 2003,79(6):479-83.
- PARODI, U. Sulla trasmissione della sifilide al testicole del coniglio. *G. Accad. Med*. 1907. Torino. 13:288. (*Zentralbl. Bakteriol.* 44:428, 1907, German translation.) (apud LARSEN et al., 1995).
- PASSOS, M.R.L.; GOULART FILHO, R.A.; NASCIMENTO, A.V.S.; BARRETO, N.A. Tratamento de sífilis adquirida com azitromicina. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2001, 13: 27-32.
- PEELING, R.W.; HOOK, E.W. 3<sup>rd</sup>. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol*. 2006, 208(2):224-32.
- RATHLEV, T. 1965. Haemagglutination tests utilizing antigens from pathogenic and apathogenic *Treponema pallidum*. *WHO/VDT Res*. 77:65 (apud LARSEN, A.S., 1995).
- RATNAM, S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005 Jan-Feb; 16(1): 45–51.
- REMINGTON, J.S.; KLEIN, J.O. Infections diseases of the fetes and newborn infant. 4<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: 1995. 529-57.

- ROTSCHILD, B.M. History of syphilis. *Clin Infect Dis.* 2005, 15; 40(10): 1454-63.
- SALAZAR, A.J.; PERRET, C.P.; CHÁVEZ, A.P.; GARCÍA, P.C.; MILLÁN, Z.O.; GOYCOOLEA, M.M. Evaluación de métodos diagnósticos para sífilis congênita. *Ver Chil Infectol.* 2000;17:289-96.
- SANCHEZ, M.C.A. Testes sorológicos. In: *Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes 2. ed.*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- SANCHEZ, P.; WENDEL, G. Syphilis em pregnancy. *Clin Perinat.* 1997;24:71-90.
- SARACENI, V.; VELLOZO, V.R.O.; LEAL, M.C.; HARTZ, Z.M.A. Avaliação das campanhas para a eliminação da sífilis congênita, no município do Rio de Janeiro, a partir de um modelo teórico-lógico. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2005;S33-S41.
- SCHMID, G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull pan Health Org* 2004;82(6):402-9.
- SEÑA, A.C.; WHITE, B.L.; SAPARLIND, P.F. 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, Apr; 6(4):269-72.
- SING, A.E.; ROMANOWSKI, B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999,12(2):187-209.
- SOUZA EM. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. *An Bras Dermatol.* 2005;80(5):547-8.
- SOUZA JR, P.R.; SZWARCOWALD, C.L.; BARBOSA JR, A.; CARVALHO, M.F.; CASTILHO, E.A. Infecção pelo HIV durante a gestação: estudo sentinela parturiente. *Brasil.* 2002. *Revista Saúde Pública.* 2004; 38(6): 764-72.
- SPIELBERG, F.; KASSLER, W.J. Rapid testing for HIV antibody: a technology whose time has come. *Ann Intern Med* 125: 509-511, 1996.
- SZWARCOWALD, C.L.; BASTOS, F.I.; BARCELLOS, C.; ESTEVES, M.A.P.; CASTILHO, A. Dinâmica da epidemia de aids no Município do Rio de Janeiro, no período de 1988-1996: uma aplicação de análise estatística espaço-temporal. *Cadernos de Saúde Pública* 2001; 17(5): 1123-1140.
- SZWARCOWALD, C.L.; BARBOSA JR, A.; MIRANDA, A.E.; PAZ, L.C. Resultados do estudo sentinela-parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. *DST – J Bras Doenças Sex Transm.* 2007;19(3-4):128-33.
- TICHONOVA, L.; BORISENKO, K.; WARD, H.; MEHEUS, A.; GROMYKO, A.; RENTON, A. Epidemics of Syphilis in the Russian Federation: trends, origins, and priorities for control. *Lancet.* 1997;350:210-3.

TUCKER, J.D.; BU, J.; BROWN, L.B.; YIN, Y.P.; CHEN, X.S.; COHEN, M.S. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2010 Jun;10(6):381-6.

USDHEW (US. Department of Health, Education and Welfare). Syphilis: a synopsis. Atlanta; 2004.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de infectologia. Editora Atheneu. 3. ed. São Paulo: 2005. 1265-71.

WASSERMANN, A.A.; NEISSER, Brück C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 32:745–746 (apud LARSEN et al., 1995).

WATSON-JONES, D.; GUMODOKA, B.; WEISS, H., et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. *J Infect Dis.* 2002; 186:948-57.

WHO. World Health Organization HIV/AIDS and STD surveillance. Epidemiological fact sheets by country, 1998. Geneva: WHO 1998.

WHO. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. Who:geneva, WHO HIV AIDS/2001.02.

WHO.SDI report. The Sexually Transmitted Disease Diagnostics Initiative (SDI). Diagnostics Evaluation Series Nº1. UNDP/World Bank/WHO. Geneva, 2003.

WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization, 2003.

WHO. World Health Organization. Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections. A guide to essential practice. 2005.

WORKOWSKI, K.A.; BERMAN, S. CDC (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recom Rep* 59: 1–110.

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

ZOELCHILING, N.; SCHLUEPEN, E.; SOYERS, H. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol.* 1999;136:683-6.

**ANEXOS**

<b>Anexo 1</b>	Questionário de Registro de Dados – QRD.....	77
<b>Anexo 2</b>	Parecer de Aprovação da CONEP.....	79



4622448741

**Q13. Realizou Teste 2 de anti-HIV?**

1. Sim      Q13a. Data   -   -
2. Não

**Q14. Resultado do Teste 2 de anti-HIV:**

1. Negativo                       2. Positivo                       3. Indeterminado

**Q15. Realizou Teste 1 de VDRL?**

1. Sim      Q15a. Data   -   -
2. Não

**Q16. Resultado do Teste 1 de VDRL no pré-natal:**

1. Negativo                       2. Positivo                       3. Não preenchido
- Q16a. Título 1/          Q16b.  1. Título desconhecido

**Q17. Realizou Teste 2 de VDRL?**

1. Sim      Q17a. Data   -   -
2. Não

**Q18. Resultado do Teste 2 de VDRL no cartão pré-natal:**

1. Negativo                       2. Positivo                       3. Não preenchido
- Q18a. Título 1/          Q18b.  1. Título desconhecido

**Q19. Coletou amostra para VDRL durante esta internação?**

1. Sim                       2. Não

**Q20. Realizou teste para diagnóstico de hepatites?**

1. Sim                       2. Não                       3. Não sabe

**Q20a. O teste diagnóstico realizado foi para hepatite B?**

1. Sim                       2. Não                       3. Não sabe

**Q21. Tem esquema completo (três doses da vacina) contra hepatite B?**

1. Sim                       2. Não                       3. Não sabe

**MÓDULO IV - Resultado do Estudo****Q22. Resultado do Teste rápido de HIV:**

1. Negativo                       2. Positivo                       3. Inválido

**Q23. Resultado do Teste rápido de Sífilis:**

1. Negativo                       2. Positivo                       3. Inválido

**MÓDULO V - Informações sobre o parto (prontuário ou cartão pré-natal)****Q24. Data do parto:**

-   -

**Q25. Situação do recém-nascido:**

1. Vivo                       2. Natimorto

**Q26. Nº da declaração de nascidos vivos - DN:****Q27. Responsável pelo preenchimento:**

## Anexo 2 Parecer de Aprovação da CONEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER nº 709/2009

Registro CONEP 15409 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Processo nº 25.000.506 165/2009-68

**Projeto de Pesquisa:** *"Projeto de verificação de prevalência do HIV, sífilis e hepatites B e C em parturientes – Brasil, 2009"*.

**Pesquisador Responsável:** Gerson Fernando Mendes Pereira e Lilian do Amaral Inocêncio

**Instituição:** Ministério da Saúde (MS) – Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) - Programa Nacional de DST e Aids

**CEP de origem:** Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

**Área Temática Especial:** Projeto multicêntrico

**Patrocinador:** Programa Nacional de DST e Aids (SVS-MS)

### Sumário geral do protocolo

Trata-se de um estudo de caráter epidemiológico que será realizado pelo Programa Nacional de DST e Aids (SVS-MS) em 225 maternidades de todo o Brasil.

O estudo pretende conhecer a prevalência da infecção pelo HIV, sífilis e hepatites B e C a partir da detecção de anticorpos marcadores dessas infecções em amostras de sangue coletadas em parturientes de modo identificado e vinculado com base amostral. Além dos dados sorológicos, serão realizadas entrevistas para preenchimento de questionário pré-estabelecido e coleta de dados do cartão de pré-natal. Destacam-se assim, os objetivos específicos do estudo: a) obter estimativas nacionais e regionais da prevalência de HIV, sífilis e hepatites B e C em parturientes; b) comparar as estimativas de prevalência de HIV e sífilis geradas pelos dados primários (coleta) com as geradas pelos dados secundários (cartão pré-natal) das parturientes amostradas para o estudo; e c) avaliar a qualidade da assistência pré-natal e assistência ao parto.

A vigilância sentinela é o método de escolha para que se obtenham dados de determinados agravos, a partir dos quais se pode monitorar o seu comportamento em grupos específicos.

O tamanho de amostra foi determinado para obter a estimativa da taxa de prevalência do HIV em gestantes para o Brasil e as grandes regiões.

Levando-se em consideração a estimativa da proporção de gestantes infectadas pelo HIV em 2006, de 0,42%, o tamanho da amostra necessário para estimar a proporção de infecção pelo HIV, dentro de um intervalo de confiança de 95% com erro bilateral de 0,15% e efeito de desenho de 1,1, foi estabelecido em 7855 parturientes, sendo aproximado para 8000 em cada região do país, selecionadas probabilisticamente.

Esta amostra também permitirá a estimativa da taxa de prevalência da sífilis e das hepatites B e C, levando-se em consideração que em estudos anteriores a estimativa da proporção dessas infecções é respectivamente de 1,6%, 1,43% e 0,89%, todas maiores que a prevalência do HIV, mostrando que a amostra para

Ds/jr

Cont. Parecer CONEP nº 709/09

determinar a prevalência do HIV é suficiente para determinar a prevalência desses agravos.

No estudo serão incluídas as parturientes com idade entre 15 e 49 anos e que consentirem em participar como voluntárias do estudo, mediante assinatura do TCLE. Serão excluídas as pacientes internadas para curetagem pós-abortamento.

Os dados gerados serão utilizados para o planejamento das ações de prevenção e controle dessas infecções, bem como melhoria da qualidade da assistência pré-natal.

#### Local de realização

Ao todo participarão maternidades do SUS e maternidades conveniadas de 219 cidades de todas as regiões do Brasil. Participarão dos estudos as Unidades de Informação e Vigilância e de Laboratório do Programa Nacional de DST/AIDS (CONEP) e o Laboratório de Pesquisa em HIV/AIDS da Universidade de Caxias do Sul/RS (CEP - Universidade de Caxias do Sul).

#### Apresentação do protocolo

Os currículos dos pesquisadores foram encaminhados e estão adequados ao propósito da pesquisa. O orçamento financeiro apresentado é compatível com as atividades a serem desenvolvidas.

O projeto é exclusivamente nacional e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa fará a análise e o acompanhamento do mesmo.

O instrumento que será utilizado na coleta de dados (cartão pré-natal, prontuário e entrevista) encontra-se no protocolo.

#### Considerações sobre a análise das respostas ao Parecer CONEP Nº 474/2009, relativo ao projeto de pesquisa em questão:

1. Com relação à Folha de Rosto, solicitamos que apenas um dos pesquisadores figure na Folha de Rosto como pesquisador responsável, para que se evitem problemas no cadastramento de documentos relativos ao protocolo e para facilitar as rotinas de correspondência, contato com os pesquisadores e emissão de documentos. Solicita-se adequação.

**Resposta:** De acordo ao solicitado, passa a constar apenas um pesquisador como responsável pelo projeto.

**Análise:** Pendência **atendida**.

2. Ainda sobre a Folha de Rosto, é necessário que seja assinalado, no campo "Grupos especiais", o item "<18 anos", além de manter o item "Outros" assinalado. Solicita-se adequação.

**Resposta:** De acordo ao solicitado, passa a constar no campo "Grupos Especiais" o item "18 anos" e foi mantido o item "Outros".

**Análise:** Pendência **atendida**.

3. Centros no Brasil: a lista deverá conter o nome da instituição, o estado ao qual pertence (UF), o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP responsável por acompanhar a pesquisa e o nome do pesquisador em cada centro. No protocolo em questão, aparentemente, o único centro que fará parte da pesquisa será Laboratório de Pesquisa em HIV/AIDS da Universidade de Caxias do Sul/RS (LPHA/UCS). Indicamos o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul para acompanhar o desenvolvimento do estudo. Contudo, ainda é necessário que se informe quem será o pesquisador responsável pelo estudo no referido centro. Solicita-se adequação.

Cont. Parecer CONEP nº 709/09

**Resposta:** Houve um engano no preenchimento da folha de rosto. O projeto em questão não configura como estudo multicêntrico. O projeto é coordenado pelo Ministério da Saúde através do Departamento de DST e AIDS. No entanto, foi incluído na lista de amostragem (Tabela I) o nome das maternidades participantes.

**Análise:** Pendência **atendida**.

4. Declaração dos critérios para suspender ou encerrar a pesquisa e Declaração sobre uso e destino dos materiais e/ou dados coletados na pesquisa.

**Resposta:** Os dados coletados na pesquisa serão utilizados conforme descrito no item II (objetivos) que são: a) Obter estimativas nacionais e regionais da prevalência de HIV e sífilis em parturientes; b) Obter estimativa nacional da incidência de HIV em parturientes; c) identificação da resistência da incidência de HIV aos Antiretrovirais; d) Comparar as estimativas de prevalência de HIV sífilis geradas pelos dados primários (coleta) com as geradas pelos dados secundários (prontuário e cartão pré-natal) das parturientes amostradas para o estudo; e) Avaliar a qualidade da assistência pré-natal e assistência ao parto. A pesquisa dar-se-á por encerrada quando for atingido o "N" amostral (43.800), permitido alçarem-se os objetivos precitados e devidamente divulgado.

**Análise:** Pendência **atendida**.

5. O cronograma precisa ser atualizado, pois a análise do protocolo pela CONEP foi prevista para abril. Solicita-se adequação.

**Resposta:** De acordo ao solicitado, o Cronograma foi atualizado considerando o início do Projeto para o mês de setembro.

**Análise:** Pendência **atendida**.

6. Sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

- a. Adequação do TCLE à realidade das voluntárias menores de 18 anos, cuja participação deverá, inclusive, contar com a anuência dos pais ou responsáveis.

**Resposta:** De acordo ao solicitado, passa a constar a anuência do responsável legal.

**Análise:** Pendência **atendida**.

- b. Descrição apropriada dos objetivos e da justificativa: o TCLE é muito sucinto sobre esses tópicos. Seria importante informar que se trata de uma pesquisa de âmbito nacional, envolvendo mulheres de todo o país. E que as informações obtidas serão de grande importância para a orientação das ações de saúde pública, principalmente na elaboração de ações de prevenção. Enfim, é necessário que os pesquisadores acrescentem algumas informações ao TCLE, de modo que as voluntárias possam ter uma compreensão mais adequada da pesquisa e de suas finalidades.

**Resposta:** De acordo ao solicitado, complementaram-se os objetivos e as justificativas.

**Análise:** Pendência **atendida**.

- c. Indicação da forma de acompanhamento e assistência médica: é necessário acrescentar ao TCLE as informações que os pesquisadores apresentaram no projeto, afirmando que, diante de um diagnóstico positivo para algumas das infecções, as voluntárias e seus filhos serão encaminhados para acompanhamento específico.

**Resposta:** De acordo ao solicitado, incluiu-se a questão de assistência e o acompanhamento as parturientes e recém-nascido cujo resultado sejam positivos.

Cont. Parecer CONEP nº 709/09

**Análise:** Pendência **atendida**.

d. Indicação das formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (reparação do dano): é necessário informar à voluntária que diante da ocorrência de qualquer dano que apresente relação causal comprovada com o desenvolvimento do estudo, a mesma terá direito à indenização e que a assinatura do TCLE não representa uma obstrução ao exercício deste direito.

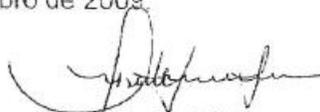
**Resposta:** Embora todos os procedimentos a serem executados façam parte da rotina de atendimento ao parto, incluiu-se que a parturiente e o recém-nascido receberão assistência a saúde por qualquer dano causado comprovadamente pelo estudo.

**Análise:** Pendência **atendida**.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Brasília, 08 de outubro de 2009.



**Gyselle Saddi Tannous**  
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

