

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



**LUCIANA MARIA DELGADO ROMAGUERA**

---

**VALIDAÇÃO DE TESTE RÁPIDO DUAL PATH PLATAFORM (DPP®) SÍFILIS  
BIO-MANGUINHOS EM PACIENTES OBSTÉTRICAS INTERNADAS NAS  
MATERNIDADES PÚBLICAS E FILANTRÓPICAS DO RECIFE.**

---

**RECIFE-PE**

**2017**

**LUCIANA MARIA DELGADO ROMAGUERA**

---

**VALIDAÇÃO DE TESTE RÁPIDO DUAL PATH PLATAFORM (DPP®) SÍFILIS  
BIO-MANGUINHOS EM PACIENTES OBSTÉTRICAS INTERNADAS NAS  
MATERNIDADES PÚBLICAS E FILANTRÓPICAS DO RECIFE.**

---

Tese apresentada ao do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.

Coorientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Linda Délia de Oliveira Pedrosa

RECIFE-PE

2017

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

R756v Romaguera, Luciana Maria Delgado.  
Validação de teste rápido dual path platform (DPP<sup>(R)</sup>) sífilis bio-  
manguinhos em pacientes obstétricas internadas nas maternidades públicas  
e filantrópicas do Recife / Luciana Maria Delgado Romaguera. – 2017.  
154 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2017.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Sorodiagnóstico da sífilis. 2. Sífilis. 3. Transmissão vertical. 4. Testes  
rápidos. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar (Orientador). II. Título.

618.9883            CDD (23.ed.)            UFPE (CCS2017-069)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

---

**LUCIANA MARIA DELGADO ROMAGUERA**

**VALIDAÇÃO DE TESTE RÁPIDO DUAL PATH PLATFORM (DPP<sup>®</sup>) SÍFILIS BIO-MANGUINHOS  
EM PACIENTES OBSTÉTRICAS INTERNADAS NAS MATERNIDADES PÚBLICAS E  
FILANTRÓPICAS DO RECIFE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 22/02/2017.

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Valdênia Maria Oliveira de Souza (Examinadora Interna)  
Universidade Federal de Pernambuco

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia d'Emery Alves Santos (Examinadora Externa)  
Universidade Federal de Pernambuco

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho (Examinador Externo)  
Universidade de Pernambuco

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

**REITOR**

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Nicodemos Teles de Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Amélia Vieira Maciel

**CORPO DOCENTE PERMANENTE**

Ana Catarina de Souza Lopes  
Ana Lúcia Coutinho Domingues  
Célia Maria Machado Barbosa de Castro  
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto  
Fábio André dos Santos Brayner  
Heloísa Ramos Lacerda de Melo  
Maria Amélia Vieira Maciel  
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho  
Marli Tenório Cordeiro  
Rejane Pereira Neves  
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes  
Valdênia Maria Oliveira de Souza  
Vera Magalhães da Silveira  
Vláudia Maria Assis Costa

**CORPO DOCENTE COLABORADOR**

Líbia Cristina Rocha Vilela Moura  
Virgínia Maria Barros de Lorena

Aos amores da minha vida, Tarcio e Thiago, que tanto ajudam e estimulam o meu crescimento pessoal e profissional.

A minha avó Geny (in memoriam) e minha mãe Dinorah, que não mediram esforços para que eu seguisse meus estudos.

Ao meu irmão José, pelo carinho e momentos de alegria.

Aos meus pequenos pacientes, que muitas vezes padecem de doenças inconcebíveis de ainda existirem nos dias atuais, como a sífilis congênita.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Senhor, que me dá vida, saúde, amigos, mestres maravilhosos, família linda e que me ampara a cada dia nos momentos de angústia da minha profissão. Obrigado por todas as coisas boas que atenuam as pedras do caminho.

Aos meus tesouros Tércio e Thiago. Obrigado pela paciência nos momentos de ausência e estresse vividos nesta caminhada de mestrado, doutorado e trabalho.

Ao Professor Ricardo Ximenes, pelos ensinamentos e exemplo de retidão, humildade e dedicação a pesquisa e ao ser humano. Uma das pessoas mais inteligentes e corretas que já conheci. Me sinto privilegiada por tê-lo como mestre nesta minha jornada. O mundo precisa de mais pessoas como você.

Ao Professor Pedro Israel, possuidor de grande conhecimento e de um coração maior ainda. Pedro é uma daquelas pessoas cuja presença faz bem à alma, irradiando energia positiva. Obrigado pelos ensinamentos além da ótica epidemiológica.

À Dr<sup>a</sup> Silvana Caires, responsável pela execução das sorologias do estudo, agradeço pelos ensinamentos e dedicação à nossa pesquisa. Silvana foi a alma deste estudo e adentrou nele pelas mãos da Dra Elizabeth Malageño, outra a quem muito admiro e que tanto contribuiu para os meus projetos de mestrado e doutorado. Agradeço também a Neide e as meninas da sorologia: Vanessa, Elisa e Fernanda, que junto com Silvana deram vida a pesquisa.

Ao coordenador do Programa Estadual de DST/Aids de Pernambuco Dr. François Figueiroa e equipe, em especial aos doutores Felipe e Grazielle, pelos Kits de teste rápido utilizados na pesquisa e por todo o apoio recebido. Sem vocês este estudo não teria se concretizado.

Às minhas companheiras de pesquisa Mariana, e especialmente a Vilma Macedo, que sempre acreditou na possibilidade de realizarmos um estudo de tão grande magnitude. Obrigado por me fazer acreditar nele junto com você.

À Dr<sup>a</sup> Linda Délia Pedrosa, pessoa que mora no meu coração, a quem sinto que conheço desde sempre, apesar de nos conhecermos há apenas sete anos. Obrigado pelas cooperações na montagem do projeto.

Às Secretarias de Saúde do Recife e Pernambuco, gestores e equipes das maternidades e respectivos laboratórios, pelo acolhimento e apoio, abrindo as portas de seus serviços à nossa pesquisa.

À coordenadora de campo e entrevistadoras: Lívia, Ana, Bruna, Camila, Frances, Gabriela, Géssica, Ianddrah, Isabela, Laís, Mariane Cândido, Mariane Santana, Melissa, Natália e Wasty, pela dedicação na coleta em todos os dias, inclusive feriados.

À toda a Pós-Graduação em Medicina Tropical e colaboradores, em especial a Walter e aos professores: Valdênia, Rosângela, Ana Catarina, Heloísa, Amélia, Bruno e Vera, com quem convivi mais de perto. Compartilhar conhecimentos é um dos maiores presentes que se pode dar ao próximo.

Aos meus colegas e chefia de Neonatologia do Hospital das Clínicas-PE e da Policlínica Clementino Fraga, pela ajuda com os meus momentos de ausência.

À FACEPE e ao CNPq, pelo financiamento do projeto.

Às mulheres participantes do projeto, que corajosamente nos permitiram entrar na sua intimidade, contribuindo para a pesquisa. Foi pensando em seus filhos que este estudo foi realizado.

“Insanidade é continuar fazendo  
sempre a mesma coisa e esperar  
resultados diferentes”

Albert Einstein

## RESUMO

Testes não treponêmicos, como o “Veneral Disease Research Laboratory”(VDRL), podem apresentar muitos falso negativos e baixa reprodutibilidade. Em locais de recursos limitados também não permitem diagnóstico e tratamento precoces. Nestes, os testes rápidos (TRs) apresentaram maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e maior redução de sífilis congênita (quando utilizados na primeira consulta de pré-natal com simultâneo tratamento da gestante). Este estudo validou o TR DPP® Sífilis e comparou a sua performance com a do VDRL em pacientes obstétricas internadas em maternidades públicas e filantrópicas do Recife-PE, em relação a um padrão de referência (PR) da pesquisa para diagnóstico da sífilis. **Metodologia:** a seleção foi pelo VDRL realizado nas maternidades. Ingressaram todas as pacientes internadas com VDRL (+) e uma a duas internadas com VDRL (-) imediatamente após. Todas as participantes realizaram pela pesquisa o DPP e os testes do PR: imunoenzimático (ELISA) + hemaglutinação (TPHA) e absorção de anticorpos treponêmicos fluorescente (FTA-ABS) quando ELISA e TPHA discordantes. **Resultados:** Foram analisadas 1228 pacientes. O DPP® apresentou sensibilidade de 92,9% (IC 95% 90,2-95), especificidade de 99,2% (98,3-99,6), razão de verossimilhança (+) de 120 (86,6-166,5), (-) de 0,07 (0,07-0,08) e “odds ratio” de 1686 (699,4-4065). Os valores preditivos (+) e (-) corrigidos pela prevalência real de sífilis gestacional da população foram 73,9% (70,1-77,3) e 99,8% (99,8-99,9). Porém, a sensibilidade do TR foi significativamente inferior nas pacientes PR (+) / VDRL (-) (39%: 25,66-54,3) que nas com PR (+) / VDRL (+) < 1:8 (97,1%: 93,5-98,8) e ≥ 1:8 (99,1%: 96,7-99,7). Na comparação com o VDRL, O DPP® apresentou maior razão de verossimilhança (+) e “odds ratio” nas duas maternidades em que foi possível a comparação, melhor especificidade em todas e melhor sensibilidade e razão de verossimilhança (-) em cinco, no geral sem significância estatística. O VDRL apresentou maior variação de sensibilidade e especificidade nas maternidades, no geral com significância estatística. Foi observado queda na sensibilidade do TR nas pacientes PR (+) / VDRL (-) nas maternidades em que os cálculos foram possíveis, porém com pequena casuística impedindo extrapolações conclusivas. **Conclusão:** o DPP® Sífilis apresentou boa performance, porém com sensibilidade diretamente relacionada à prevalência de PR (+) /VDRL (+) (sífilis ativa). Portanto, a seleção nas maternidades pelo VDRL superestimou a real prevalência de sífilis da população estudada, superestimando também a sensibilidade do DPP®, ficando a real entre 39 e 92,9%. Em comparação com o VDRL, o DPP® apresentou melhor performance e menor variação de sensibilidade e especificidade, no geral sem significância estatística. A execução do VDRL pelas maternidades e do DPP® pela pesquisa pode ter superestimado a performance do TR. A baixa sensibilidade do TR em populações com baixa prevalência de sífilis ativa não inviabiliza (a princípio) o seu uso, uma vez que são indicados em áreas de recursos limitados, com grande prevalência de sífilis ativa. Os ganhos em diagnóstico e tratamento oportunos de gestantes e redução de sífilis congênita ocorrerão se uso compulsório do TR com tratamento da gestante na primeira consulta de pré-natal.

**Palavras chaves:** Sorodiagnóstico da sífilis. Sífilis. Transmissão vertical. Testes rápidos.

## ABSTRACT

Non-treponemal tests (NTTs), like the Veneral Disease Research Laboratory (VDRL), can present many false (-) and low reproducibility. In limited resources, it's also unable to allow early diagnosis and treatment. In this places, the rapid tests (RTs) present the highest number of pregnant women diagnosed and treated and the greater reduction of congenital syphilis (when done at the first prenatal visit with simultaneous pregnant women treatment). This study validated the TR DPP® Sífilis and compared his performance with the VDRL in obstetric patients hospitalized in public and philanthropic maternity hospitals in Recife-PE, in relation to the reference standard (RS) of the research syphilis diagnosis. **Methodology:** the selection was done by VDRL performed in the maternity hospitals. All hospitalized patients with VDRL (+) and one to two hospitalized with VDRL (-) admitted immediately after were ingressed. All participants performed by the research the DPP and the tests from the RS: immunoenzymatic (ELISA) + haemagglutination (TPHA) and fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-Abs) when TPHA and ELISA were discordants. **Results:** 1228 patients were analyzed. The DPP® showed sensitivity of 92.9% (95% CI 90.2-95), specificity of 99.2% (98.3-99.6), likelihood (+) ratio of 120 (86,6-166.5), likelihood (-) ratio of 0.07 (0.07-0.08) and odds ratio of 1686 (699.4-4065). Predictive values (+) and (-) corrected by the real prevalence of gestational syphilis study population were 73.9% (70.1-77.3) and 99.8% (99.8-99.9). However, the sensitivity of RT was significantly lower in RS (+) / VDRL (-) patients (39%: 25.66-54.3) than RS (+) / VDRL (+) < 1:8 (97.1%: 93.5 -98.8) and ≥ 1:8 (99.1%: 96.7-99.7) patients. In the comparison with the VDRL, DPP ® showed a greater likelihood ratio (+) and odds ratio in the two maternity hospitals where the comparison was possible, better specificity in all of them and better sensitivity and likelihood (-) ratio in five of them, generally without statistical significance. The VDRL present greater sensitivity and specificity variation, generally with statistical significance. There was also a decrease in the sensitivity of RT in RS (+) / VDRL (-) patients in the maternity hospitals where the calculations were possible, but the small casuistry preventing conclusive extrapolations. **Conclusion:** The DPP ® Sífilis showed good performance, but sensitivity directly related to the prevalence of RS (+) with VDRL (+) (active syphilis). Therefore, the selection by VDRL overestimated the real syphilis prevalence of the study population, overestimating the sensitivity of 92.9% of the DPP®, being the real test sensitivity between 39 and 92.9%. Compared to VDRL, the RT showed better performance and lower sensitivity and specificity variation, generally without significance. The execution of VDRL by maternity hospitals and DPP® by research may have overestimated the RT performance. The low RT sensitivity in low prevalence of active syphilis populations doesn't make the test unfeasible (at first), since it's indicated in limited resources, with high prevalence of active syphilis. The gains in the timely diagnosis and treatment of pregnant women with reduction of congenital syphilis will occur if the RT is used compulsorily, with treatment during the first prenatal visit.

**Keywords:** Syphilis serodiagnosis. Syphilis. Vertical transmission. Rapid tests. Point-of-care tests.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Testes rápidos DPP® para sífilis.....	31
<b>Figura 2:</b>	Estrutura do DPP® Sífilis Bio-Manguinhos.....	32
<b>Figura 3:</b>	Algoritmo da pesquisa.....	38
<b>Figura 4:</b>	Execução e interpretação do DPP® Sífilis.....	45
<b>Figura 1:</b>	Algoritmo da pesquisa.....	62
<b>Figura 1:</b>	Algoritmo da pesquisa.....	78

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1:</b>	Sensibilidade e especificidade dos diferentes testes sorológicos de acordo com o estágio clínico da sífilis.....	23
<b>Quadro 2:</b>	Características dos testes sorológicos para sífilis.....	24
<b>Quadro 3:</b>	Modelo de tabela 2x2 para interpretação de dados estatísticos.....	48
<b>Quadro 4:</b>	Interpretação dos valores de verossimilhança de Jaeschke et all, 1994.....	49
<b>Tabela 1:</b>	Características das amostras estudadas.....	63
<b>Tabela 2:</b>	Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e “odds radio” diagnóstico do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência nas 1228 amostras do estudo.....	64
<b>Tabela 3:</b>	Sensibilidade do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência por reatividade e titulação do VDRL.....	64
<b>Tabela 1:</b>	Sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança negativa do VDRL e do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência por maternidade participante.....	79
<b>Tabela 2:</b>	Razão de verossimilhança positiva e “odds radio” diagnóstico do VDRL e do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência para sífilis da pesquisa, por maternidade participante.....	80
<b>Tabela 3:</b>	Sensibilidade do DPP® Sífilis entre as pacientes padrão de referência positivo por reatividade e titulação do VDRL nas maternidades do estudo.....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Ac</b>	Anticorpo
<b>AEQ-TR</b>	Programa Brasileiro de Avaliação Externa da Qualidade para Testes Rápidos
<b>Ag</b>	Antígeno
<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência adquirida
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CISAM</b>	Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros
<b>CMIA/CIA</b>	Teste imunoenzimático de quimioluminescência
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>CDC</b>	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
<b>DDAHV</b>	Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida e Hepatites Virais
<b>DPP</b>	Dual Path Platform (Plataforma Dupla de Contato)
<b>DST</b>	Doença Sexualmente Transmissível
<b>EIA/ELISA</b>	Enzima-imunoensaio
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FN</b>	Falso negativo
<b>FP</b>	Falso positivo
<b>FTA-ABS</b>	Exame para determinação de Anticorpos anti- <i>T. pallidum</i> por imunofluorescência indireta
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IMIP</b>	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
<b>IgG</b>	Imunoglobulina da classe G (fase crônica)
<b>IgM</b>	Imunoglobulina da classe M (fase aguda)
<b>LIKA</b>	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
<b>MS</b>	Ministério da Saúde (do Brasil)
<b>NV</b>	Nascidos vivos

<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Pan-Americana de Saúde
<b>RPR</b>	Reagina Plasmática Rápida
<b>SC</b>	Sífilis Congênita
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SUS</b>	Sistema único de Saúde
<b>SDi</b>	Iniciativa para o Diagnóstico das Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>SYRG</b>	Syphilis Research Group (Grupo de Pesquisa em Sífilis)
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TNT</b>	Teste não treponêmico
<b>TT</b>	Teste treponêmico
<b><i>T. pallidum</i></b>	<i>Treponema pallidum</i>
<b>TPHA</b>	Teste de Hemaglutinação de Anticorpos Para o <i>Treponema pallidum</i>
<b>TPPA</b>	Teste de Aglutinação de Partículas para detecção do <i>Treponema pallidum</i>
<b>TRs</b>	Testes rápidos
<b>UFPE</b>	Universidade Federal de Pernambuco
<b>UNICEF</b>	Fundo das Nações Unidas para a Infância
<b>VDRL</b>	Teste para Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea
<b>WHO</b>	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
2.1	Histórico epidemiológico da sífilis gestacional e congênita no Brasil.....	19
2.2	Fases da sífilis no adulto.....	21
2.3	Diagnósticos sorológicos mais utilizados.....	21
2.4	Definição de caso de sífilis gestacional e orientação do Ministério da Saúde para realização de sorologias em gestante.....	34
2.5	Justificativas do estudo.....	36
<b>3</b>	<b>DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
3.1	Objetivo Geral.....	37
3.2	Objetivos Específicos.....	37
<b>4</b>	<b>ALGORITMO DA PESQUISA.....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
5.1	Desenho do estudo.....	39
5.2	Caracterização da área do estudo.....	39
5.3	População alvo e local do estudo.....	40
5.4	Critérios de inclusão.....	40
5.5	Critério de exclusão.....	40
5.6	Tipo de amostragem e cálculo amostral.....	40
5.7	Coleta de dados.....	41
5.8	O padrão de referência da pesquisa para diagnóstico da sífilis.....	42
5.9	Técnicas Laboratoriais.....	42
5.10	Operacionalização e categorização das variáveis.....	46
5.11	Limitações metodológicas do estudo e formas de reduzi-las.....	46
5.12	Considerações éticas.....	47
5.13	Plano de análise estatística dos resultados.....	48
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
6.1	Validação do teste rápido Dual Path Platform (DPP®) Sífilis em pacientes obstétricas de maternidades públicas e filantrópicas de Recife, Nordeste do Brasil.....	50

6.2	Desafios na triagem de sífilis obstétrica no Brasil: “ <i>Venereal Disease Research Laboratory</i> ” (VDRL) ou teste rápido?.....	65
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES DO ESTUDO</b> .....	<b>82</b>
	<b>RECOMENDAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	<b>83</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>84</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>95</b>
	APÊNDICE A: Validation of the “Dual Path Platform (DPP®) Sífilis” Poit-of-Care Test in Obstetric Patients of Public and Philanthropic Maternity Hospitals in Recife, Northeast of Brasil.....	96
	APÊNDICE B: Desafios na triagem de sífilis obstétrica no Brasil: “ <i>Venereal Disease Research Laboratory</i> (VDRL) ou teste rápido?.....	113
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>115</b>
	ANEXO A: Instruções para autores: revista Sexually Transmitted Diseases.....	116
	ANEXO B: Instruções para autores: revista Cadernos de Saúde Pública.....	122
	ANEXO C: Comprovante de submissão do artigo 2.....	126
	ANEXO D: Parecer do Comitê de ética em pesquisa.....	127
	ANEXO E: TCLE.....	131
	ANEXO F: Formulário da pesquisa.....	134

## 1. INTRODUÇÃO

No Brasil, tem-se observado um aumento progressivo das taxas de detecção de sífilis gestacional e da incidência de sífilis congênita, principalmente após 2011. Mesmo com a introdução dos testes rápidos (TRs) no Sistema único de Saúde (SUS) em 2011, não houve aumento substancial de diagnóstico na gestação, sobretudo precoce. Em 2015, mais de seis milhões de TRs foram distribuídos no SUS, passando o percentual de diagnósticos no primeiro trimestre gestacional de 21,5% em 2011 para apenas 31,5% em 2015. Das mães que fizeram pré-natal e tiveram bebês com sífilis, apenas 51,4% foram diagnosticadas no pré-natal (BRASIL, 2016). Porém, o diagnóstico e o tratamento precoces da gestante representam medidas simples e eficazes na prevenção da sífilis congênita (SC) (RODRIGUES; GUIMARÃES; GRUPO NACIONAL DE ESTUDOS SOBRE SÍFILIS CONGÊNITA, 2004; BRASIL, 2005; MELLO; SUASSUNA, 2006; COSTA et al, 2010).

Conclui-se então que os TRs não estão sendo utilizados de forma a permitir precocidade diagnóstica ou o que o “*Veneral Disease Research Laboratory*” (VDRL) ainda é o teste mais utilizado como triagem. Na verdade, o Ministério da Saúde (MS) permite triagem com VDRL, TR ou teste treponêmico convencional. Entretanto, o uso do VDRL como triagem pode resultar em dois problemas. O primeiro é o atraso na realização, recebimento do exame e retorno ao pré-natal em localidades com recursos limitados, impedindo o diagnóstico e tratamento materno em tempo hábil (MACEDO, 2016). O segundo é a possibilidade de taxas elevadas de falso negativos por características do teste e por falhas na execução e leitura deste (LAUTENSCHLANGER, 2006; OMS, 2008; MANAVI; YOUNG; MCMILLIAN, 2006; GEUSAU et al, 2005; CREEGAN et al, 2007; FRENCH et al, 2009).

Uma das possibilidades de falso negativo do VDRL é a queda importante de sensibilidade deste nos extremos da doença (LARSEN; JOHNSON, 1998; LAUTENSCHLAGER, 2006; OMS, 2008, TONG et al 2014; SCHMIDT; EDJLALIPOUR; LUGER, 2000; WANG; LI, 2000). Além disso, necessita de seguimento rigoroso de protocolo de execução para evitar resultados equivocados (LARSEN; JOHNSON, 1998; GEISLER, 2004). A interpretação é subjetiva e sujeita a falhas, principalmente por examinadores inexperientes. Há grande variação na leitura entre observadores, principalmente com títulos < 1:8 (LARSEN; JOHNSON, 1998; OMS, 2008; SZWARCOWALD et al, 2007). Estudo anterior do nosso Grupo de Pesquisa em Sífilis (SYRG: Syphilis Research Group), com 318 amostras, encontrou uma concordância de baixa a regular entre os VDRLs realizados

na Região Metropolitana de Maceió-Alagoas e pela pesquisa, sugerindo uma baixa reprodutibilidade do teste (ROMAGUERA, 2011).

Outro ponto importante, é que no Brasil existem vários “kits” de VDRL comercializados liberados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que devem apresentar uma performance mínima, o que não implica que sejam idênticas. Além disso, os laboratórios deveriam realizar controles interno (protocolos padronizados de execução) e externo (controle periódico governamental da execução do VDRL e qualidade dos kits utilizados). No Brasil não existe controle externo para o VDRL (SZWARCOWALD et al, 2007).

Em contrapartida, os TRs dão resultado em até 30 minutos e são de simples realização e interpretação, não necessitando de laboratório. Possibilitam diagnóstico e tratamento em um mesmo momento, sendo úteis em locais de recursos limitados (WARD, 2006; MABEY et al, 2006; REVOLLO et al, 2007; OMS, 2008; MIRANDA et al, 2009). Nestes locais, o TR foi a estratégia com o maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e a maior redução de sífilis congênita, em comparação a teste não treponêmico isolado ou associado ao treponêmico. Isto se TR executado na primeira consulta de pré-natal, com início de tratamento neste mesmo momento (MONTROYA et al, 2006; LEVIN et al, 2007, RYDZAK; GOLDIE, 2008; BRONZAN et al, 2007; TUCKER et al, 2010; OWUSU-EDUSEI; GIFT; BALLARD, 2011; JAFARI et al, 2013). Além disso, existe um Programa Brasileiro de Avaliação Externa da Qualidade para TRs (AEQ-TR), que permite às instituições verificarem o desempenho dos testes e dos profissionais que o realizam, embora essa verificação não seja obrigatória.

O Dual Path Platform (DPP®) Sífilis é um dos dois TRs fornecidos pelo SUS. É fabricado pela Bio-Manguinhos por transferência de tecnologia com a norte-americana Chembio, fabricante do DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay. Não foram encontrados na literatura pesquisada artigos publicados sobre o DPP® Sífilis, apenas sobre o teste americano (CASTRO et al, 2010-1; CASTRO et al, 2010-2; CAUSER et al, 2015; YIN et al, 2013; CAUSER et al, 2014; HESS; FISHER; REYNOLDS, 2014; GUINARD et al, 2013), sendo apenas um estudo (de custo-efetividade) em pacientes obstétricas (OWUSU-EDUSEI; GIFT; BALLARD, 2011).

Sendo assim, o presente estudo é o pioneiro na validação do DPP® sífilis Bio-Manguinhos em pacientes obstétricas, e foi realizado em maternidades públicas e filantrópicas do Recife, cidade com elevadas taxas de sífilis gestacional. Foi realizada também uma comparação da performance do DPP® sífilis Bio-Manguinhos com a do VDRL nas maternidades participantes.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Histórico epidemiológico da sífilis gestacional e congênita no Brasil:

A sífilis na gestação é um evento de vigilância epidemiológica pelos riscos de transmissão vertical, com graves repercussões para o feto a curto e longo prazo. A mortalidade intrauterina pode alcançar até 40% dos fetos infectados (BRASIL, 2005; SARACENI, 2005; SARACENI, 2007). A transmissão vertical depende de vários fatores. É mais importante nas fases iniciais da doença materna (de 70-100% nas fases primária e secundária e 10-30% na fase latente terciária) (AVELLEIRA, 2006) e quando a sífilis é adquirida no final da gestação. Depende também do tempo de exposição intrauterina ao treponema (BRASIL, 2005; BRASIL, 2009; BRASIL, 2010).

Entre 2007 e 2015 o Brasil aderiu a uma série de planos para redução da transmissão vertical da sífilis e de outras infecções. Estes foram elaborados pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pelo MS (BRASIL, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Porém nenhum foi capaz de reduzir de forma mantida a transmissão vertical da sífilis. Contrariamente, ao longo dos anos, houve um grande aumento na taxa de detecção da doença na gestante e nas taxas de incidência de sífilis congênita. Notadamente, todos os planos para redução da transmissão vertical da sífilis foram acoplados à redução da transmissão vertical de outras doenças, perdendo-se a ênfase no problema da sífilis gestacional e congênita no país.

Do final da década de 90 até 2006, houve uma queda da prevalência da doença na gestante e parturiente, que passou de 1,6% em 2004 para 1,1% em 2006, segundo o estudo Sentinela Parturiente de 2006. Este estudo obteve taxas mais elevadas que as apresentadas nos Boletins Epidemiológicos do MS (BRASIL, 2016). Esta redução observada de 2004 para 2006 pode ter sido fruto da diferença metodológica empregada nos dois momentos da pesquisa ou da redução real da prevalência da doença, segundo os autores (SZWARCOWALD et al, 2007).

O Estudo de Szwarcwald et al de 2007 também evidenciou uma baixa testagem de VDRL nas parturientes do nosso país. Apenas 16,9% realizaram os dois VDRLs no pré-natal 14,1% realizaram os dois testes no pré-natal e um no parto. Até mesmo entre as que realizaram seis ou mais consultas de pré-natal, apenas 26,2% realizaram os dois testes, sendo esta taxa ainda mais baixa no Nordeste (9,9%).

Paradoxalmente à redução da prevalência de sífilis na parturiente entre 1998 a 2006, houve um aumento da incidência de SC, que passou de 0,9 para 1,9 casos por 1000 nascidos

vivos (NV), com os maiores coeficientes na região Nordeste (SZWARCOWALD et al, 2007; BRASIL, 2005; BRASIL, 2009).

Uma explicação para esse paradoxo, além da subnotificação da doença na gestação e das diferentes metodologias dos estudos, reside na elevada amplitude dos critérios definidores de SC adotados no Brasil a partir de 1995, baseados na nova definição de caso iniciada em 1989 pelo Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta. Os critérios brasileiros foram novamente ampliados em 2004 (MIURA, 1997).

De 2006 a 2015 observou-se um aumento das taxas de detecção da doença gestacional no Brasil, que passou de 1,2 para 11,2 casos por 1000 nascidos vivos (NV). Em Recife, essa taxa alcançou cerca de 8,0 casos por 1000 NV em 2015. Esse aumento ocorreu principalmente após 2011, coincidindo com a introdução dos TRs para sífilis no SUS (BRASIL, 2016). De 2012 a 2015, a distribuição de TRs foi ampliada em mais de cinco vezes, passando de 1.126.235 para 6.169.145 testes respectivamente (BRASIL, 2015; BRASIL, 2016).

Porém, mesmo com a introdução e ampliação dos TRs no SUS, não houve um aumento substancial da precocidade diagnóstica da sífilis gestacional, sendo a maioria realizada no segundo e terceiro trimestres da gestação. Em 2007 e 2011, apenas 21,3% e 22,5% dos casos brasileiros foram diagnosticados no primeiro trimestre, respectivamente. Após a introdução dos TRs, essa taxa aumentou para apenas 31,5% em 2015, com valores ainda mais baixos nas regiões Norte e Nordeste do país. Neste mesmo ano, entre os casos de sífilis congênita, 78% das mães tinham realizado pré-natal, porém apenas 51,4% destas tiveram diagnóstico no pré-natal. (BRASIL, 2016).

Quanto às taxas de incidência de sífilis congênita em menores de um ano, estas continuam em ascensão, alcançando em 2015 6,5 casos no Brasil, 8,5 casos em Pernambuco e cerca de 22,5 casos no Recife por 1000 NV (BRASIL, 2016). Esses valores refletem uma baixa qualidade do pré-natal, uma vez que o diagnóstico precoce e o tratamento em tempo hábil da gestante são medidas simples e eficazes na prevenção da doença congênita (RODRIGUES; GUIMARÃES; GRUPO NACIONAL DE ESTUDOS SOBRE SÍFILIS CONGÊNITA, 2004, BRASIL, 2005; MELLO; SUASSUNA, 2006; COSTA et al, 2010)

A introdução dos TRs para sífilis na rede SUS não aumentou substancialmente as taxas de diagnóstico no pré-natal, nem contribuiu para elevar o tratamento da gestante. É necessário que a gestante seja captada para realização do pré-natal ainda no primeiro trimestre e que o teste rápido lhe seja oferecido na primeira consulta, com início do tratamento neste mesmo momento.

## 2.2 Fases da sífilis no adulto:

A sífilis é uma enfermidade infecto-contagiosa sistêmica, de transmissão predominantemente sexual, com evolução crônica, sujeita a surtos de agudização e períodos de latência. Aproximadamente um terço dos indivíduos expostos a um parceiro sexual com sífilis adquirirá a doença. (BRASIL, 2009). Ela cursa com três estágios clínicos que evoluem gradativamente após um período de incubação de 2 a 3 semanas (VASCONCELLOS, 2000).

A fase primária, em geral assintomática, pode cursar com o aparecimento do cancro duro, quase sempre em genitais externos, com surgimento de adenite satélite geralmente uma a duas semanas após o cancro. O cancro tende a desaparecer em aproximadamente quatro semanas, havendo ou não instituição do tratamento. As reações sorológicas para sífilis tornam-se positivas geralmente entre a segunda e a quarta semana do aparecimento do cancro (SAMPAIO; RIVITTI, 1998). Segue-se a fase secundária, com duração de 6 a 8 semanas, resultante da disseminação hematogênica do treponema, que cursa com sinais e sintomas inespecíficos como febre, apatia, mal-estar, linfadenomegalia generalizada e exantema macular. Esta fase é seguida de um período de latência que pode durar anos, sendo chamada latência precoce nos dois primeiros anos e a partir de então latência tardia, segundo Santos Junior (1996). A fase final da doença, chamada de terciária, ocorre em aproximadamente 1/3 dos casos não tratados, sendo os sinais e sintomas evidentes 10 a 20 anos após a infecção inicial. Cursa com diminuição progressiva das possibilidades de transmissão da doença, ocorrendo o acometimento do sistema nervoso central e cardiovascular em 7 e 10% dos casos respectivamente (SANTOS JÚNIOR, 1996).

## 2.3 Diagnósticos sorológicos mais utilizados:

De uma forma geral, os testes sorológicos associados à história clínica da paciente permanecem como sendo a principal forma de se estabelecer o diagnóstico da sífilis. A infecção geralmente apresenta sintomas inespecíficos, de rápida duração e que podem passar despercebidos. Além disso, raramente se consegue evidenciar o treponema por meios diretos (BRASIL, 2009; LARSEN; JOHNSON, 1998).

Tradicionalmente o diagnóstico é feito com testes não treponêmicos como triagem, considerados de baixo custo, fácil execução e com sensibilidade similar a dos treponêmicos. Estes últimos ficam como confirmatórios, pois são mais específicos, mais caros e com maior dificuldade operacional (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008). Esta forma de triagem com teste não treponêmico isolado vem sendo contestada por muitos autores, devido à alta possibilidade de falso negativos (YOUNG, 2000; MANAVI; YOUNG; MCMILLIAN,

2006; GEUSAU et al, 2005; CREEGAN et al, 2007). Estes advogam a realização de triagem com teste treponêmico isolado ou associado a não treponêmico, onde a possibilidade de falso negativos é menor (LARSEN; JOHNSON, 1998; YOUNG, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; FRENCH et al, 2009). Porém estes modelos de triagem são de alto custo e operacionalmente difíceis em países com recursos limitados.

### **Testes não treponêmicos:**

Resultados falso negativos em testes não treponêmicos podem ocorrer por efeito prozona em aproximadamente 1-2% dos pacientes com sífilis secundária (LARSEN; JOHNSON, 1998). Neste efeito, há um maior número de anticorpos que de antígenos, impedindo a aglutinação, sendo mais frequente em gestantes e infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (SCHMITZ et al, 1994; TANAGUCHI; OSATO; HAMADA, 1995).

Falso negativos também podem ocorrer nos extremos da sífilis, onde a sensibilidade do VDRL sofre queda importante. A sensibilidade média deste varia de 70-85% (SOMMESE, 2016), podendo alcançar 100% na fase secundária. Porém há queda importante da sensibilidade nos extremos da doença, principalmente na fase terciária, onde pode chegar a 37% (LAUTENSCHLAGER, 2006; OMS, 2008; TONG 2014; SCHIMIDT, 2000; WANG, 2000) (Quadro 1). Portanto o VDRL identifica bem apenas “doença ativa”.

Apesar do VDRL ser descrito como de fácil execução e interpretação (Quadro 2), outros dados na literatura evidenciam que ambas não são tão simples. O teste necessita de refrigeração e alguns kits de agitador para homogenizar o reagente com o diluente. São necessárias várias diluições mesmo que a primeira seja negativa (para evitar o efeito prozona) e um seguimento rigoroso da técnica de execução para evitar resultados equivocados. (LARSEN; JOHNSON, 1998; GEISLER, 2004). Além disso, necessita também de mão de obra experiente e laboratório, nem sempre facilmente acessíveis em localidades com recursos limitados.

**Quadro 1:** Sensibilidade e especificidade dos diferentes testes sorológicos de acordo com o estágio clínico da sífilis.

	Teste	Sensibilidade	Sensibilidade	Sensibilidade	Especificidade
		(%) Sífilis primár.	(%) Sífilis secun.	(%) Sífilis terciar.	
Não-treponêmicos	RPR	75-86	99-100	70-73	98
	VDRL	59-87	99-100	37-75	98
Treponêmicos	TPHA	80	99-100	95	99
	FTA-ABS	81-100	99-100	95-98	98

Fonte: Diagnosis of syphilis: Clinical and laboratory problems. Lautenschlager, 2006  
RPR: Rapid Plasma Reagin

**Quadro 2:** Características dos testes sorológicos para sífilis

	Testes não treponêmicos		Testes treponêmicos			
	RPR	VDRL	Testes rápidos	EIA	TPHA/TPPA	FTA-ABS
Sensibilidade	86-100%	78-100%	84-98%	82-100%	85-100%	70-100%
Especificidade	93-98%	98-100%	94-98%	97-100%	98-100%	94-100%
Facilidade de Utilização	Fácil	Fácil	Fácil	Moderada	Complexa	Complexa
Nível de Utilização	Sala de exame, laboratório no local	Sala de exame, laboratório no local	Sala de exame, laboratório no local	Laboratório intermediário ou de encaminhamento	Laboratório De encaminhamento	Laboratório De encaminhamento
Equipamento	Rotor	Microscópio	Nenhum	Incubador, limpador e leitor de micro-placas	Incubador, limpador e leitor de micro-placas	Microscópio fluo-Rescente
Formação	Mínima	Mínima	Mínima	Moderada	Extensiva	Extensiva
Custo médio	US\$ 0,50	US\$ 0,50	US\$ 0,55-3,0	US\$ 3,0	US\$ 3,0	US\$ 3,0
Comentários	A maioria dos reagentes RPR exigem refrigeração	Os reagentes exigem refrigeração	A maioria pode ser guardado a temp. ambiente por 9-18 meses.	Permite a continuidade da detecção	Não distingue entre infecções antigas tratadas e infecções ativas	Não distingue entre infecções antigas tratadas e infecções ativas

Fonte: Eliminação mundial da SC: fundamento lógico e estratégia para a ação. OMS, 2008

Estudo anterior do SYRG, com 159 mães e seus neonatos, encontrou uma concordância de baixa a regular entre os VDRLs realizados pela pesquisa e em Maceió e Região Metropolitana, sugerindo uma baixa reprodutibilidade do teste (ROMAGUERA, 2011). É possível que esta reprodutibilidade insatisfatória também esteja ocorrendo em muitos laboratórios do país, pois:

- O VDRL é de interpretação subjetiva, sujeita a falhas, principalmente por examinadores inexperientes. Há uma grande variação na leitura entre observadores,

principalmente com títulos  $< 1:8$  (LARSEN; JOHNSON,1998; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008; SZWARCOWALD et al, 2007).

- Resultados falso positivos podem ocorrer se temperatura do reagente, espécime ou laboratório estiver  $> 29$  e  $< 23^{\circ}\text{C}$  (LARSEN; JOHNSON,1998).
- Falso negativos podem ocorrer por efeito prozona em até 2% dos testes, principalmente em gestantes (GEISLER, 2004). Este ocorre devido à grande quantidade de anticorpos no soro do paciente, impedindo a reação de floculação em baixas titulações, com resultado negativo nestas. São necessárias diluições até 1:8 (MISTÉRIO DA SAÚDE, 2011) ou 1:16 (LARSEN; JOHNSON,1998) em todos os testes, positivos ou negativos, para que se evite o fenômeno.
- Segundo Szwarcwald (2007), os “kits” de VDRL aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são submetidos a um painel de amostras para comprovar o seu desempenho. Isto não implica que tenham “performances” idênticas. Além disso, os laboratórios deveriam realizar controles interno e externo para o VDRL. O interno é a adoção de protocolos operacionais padronizados. O externo é a execução periódica no laboratório da testagem de um painel de amostras com resultados conhecidos somente pela instituição governamental responsável por este controle. Os resultados obtidos pelo laboratório seriam comparados com os conhecidos e uma baixa concordância entre eles resultaria numa reavaliação no laboratório dos protocolos operacionais padronizados e da qualidade dos kits utilizados. No Brasil não existe controle externo para os testes não treponêmicos.

Falso positivos biológicos em testes não treponêmicos acontecem não por falhas na execução e leitura, mas por situações inerentes ao paciente, patológicas ou não. Sua ocorrência varia com o teste utilizado e a população estudada. São classificados de acordo com a duração em agudos ou crônicos. Os agudos duram menos de 6 meses e podem estar associados a infecções como: mononucleose, varicela, sarampo, caxumba, malária, brucelose, linfogranuloma venéreo, etc. Os crônicos duram mais 6 meses e são frequentemente associados a doenças auto-imunes e processos inflamatórios crônicos, como: lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, síndrome do anticorpo antifosfolípide e doenças hepáticas crônicas (LAUTENSCHLAGER, 2006; LARSEN; JOHNSON,1998;). Falso positivos podem ocorrer ainda no último trimestre da gravidez, idade avançada, abuso de drogas injetáveis (mais de 10% dos usuários podem apresentar resultados falso-positivos, segundo LARSEN; JOHNSON, 1998), múltiplas transfusões (PEELING; YE, 2004) e em 10 a 30% dos indivíduos HIV positivos (LAUTENSCHLAGER, 2006).

A ocorrência de falso positivos em testes não treponêmicos não influencia o seu desempenho em termos de triagem. Autores europeus e norte-americanos descrevem a ocorrência de falso positivo biológico em 1-20% dos testes, sendo que em 90% destes a titulação encontra-se abaixo de 1:8. (LARSEN; STEINER; RUDOLF, 1995; NANDWANI; EVANS, 1995, LAUTENSCHLAGER, 2006). Há relatos em estudos latino-americanos de FP em gestantes de 72,1% a 83,4% (GUZMAN et al, 1981; SALVO; FIGUEIROA, 1994; THAKAR et al, 1996), porém sem citação das possíveis causas de frequências tão elevadas de falso-positivos, sugerindo erro na execução ou leitura dos testes não treponêmicos e/ou dos testes confirmatórios realizados nestas pesquisas.

Os testes não treponêmicos são úteis para detectar doença ativa (SATO, 2011), reinfeção ou resposta ao tratamento. Os anticorpos começam a ser detectáveis uma a três semanas após o aparecimento do cancro e a declinarem no final da fase secundária (LARSEN; JOHNSON, 1998). Uma titulação elevada significa infecção recente. Mesmo sem tratamento, apresentam queda progressiva ao longo dos anos. Com o tratamento, há queda, tendendo a negatificação, porém podem manter-se reagentes por longos períodos, mesmo após a cura (memória imunológica). Na sífilis recente, em geral, o tempo para negatificação é diretamente proporcional à duração da infecção e aos títulos no início do tratamento. Na primária ou secundária, após o tratamento, os títulos caem em cerca de quatro vezes ao final do terceiro mês e oito vezes ao final do sexto mês, negatizando em cerca de um ano na sífilis primária e dois na secundária (CHHABRA et al, 1993; LAUTENSCHLAGER, 2006). Para a maioria dos pacientes com sífilis primária tratada, não há mais positividade do VDRL após 3 anos. Em pacientes com sífilis latente ou estágios mais avançados, mesmo tratados, assim como em indivíduos que tiveram múltiplos episódios de sífilis, pode haver um declínio mais gradual dos títulos, persistindo baixos em 50% destes pacientes após 2 anos do tratamento. Títulos em ascensão ou persistentemente positivos, mesmo após tratamento adequado, podem significar infecção persistente ou reexposição, principalmente se superiores a 1:4. (BRASIL, 2005; LARSEN; JOHNSON, 1998). Segundo Larsen, o aumento dos títulos na gravidez deve ser considerado inespecífico, se foi realizado tratamento prévio adequado bem documentado e na ausência de contato sexual recente com pessoa com sífilis (LARSEN; JOHNSON, 1998). Muita cautela na interpretação de informações acerca da vida sexual da paciente e parceiros faz-se necessária nestes casos, pois omissões e negativas neste assunto são frequentes.

**Testes treponêmicos:**

Os testes treponêmicos mais antigos utilizam treponemas não patógenos ou seus componentes para pesquisa de anticorpos. Os mais recentes utilizam antígenos recombinantes do *T. pallidum*, com sensibilidade e especificidade potencializadas (BINNICKER; JESPERSEN; ROLLINS, 2011; GOMEZ et al, 2010; WONG, 2011; DONKERS, 2011)

Os testes treponêmicos podem persistir positivos em 85% das pessoas adequadamente tratadas durante anos, e em algumas por toda a vida (Quadro 2). Podem ser usados como confirmatórios em pacientes com triagem positiva. Também podem ser usados na sífilis latente e terciária com sorologia não treponêmica negativa (Quadro 1), situação que ocorre 30-63% dos casos de sífilis terciária. Nestes casos o diagnóstico é dado pela história clínica (que sugere passado de sífilis não tratada), pela anamnese (se sinais e sintomas presentes) e pela sorologia treponêmica reativa (BRASIL, 2005; LAUTENSCHLAGER, 2006).

Embora o teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) seja considerado o padrão ouro pelo Centers for “Disease Control and Prevention – United States of America” (CDC-USA) e por Lautschenger (2006), que também o considera como o mais sensível de todos (Quadro 1), alguns autores advogam que o “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA) tem maior sensibilidade (ORTON; LIU; DOOD et al, 2002; PEELING; YE, 2004; YOUNG, 2000, WANG, 2009). O FTA-ABS mantém-se permanente positivo em pacientes não tratados e pode negativar após 3 anos de tratamento da doença primária (MOBLEY et al, 1998). É subjetivo e complexo na realização (Quadro 2), não se prestando como triagem (LAUTENSCHLAGER, 2006) nem como primeira opção de teste confirmatório. É indicado como exame suplementar em certas circunstâncias, como em laboratórios que realizam um grande número de testes confirmatórios, onde a qualidade e reprodutibilidade dos testes devem ser mensuradas, ou quando há discordância entre os testes treponêmicos de triagem e confirmatório em um mesmo paciente (LAUTENSCHLAGER, 2006; FRENCH et al, 2009).

O FTA-ABS pode resultar em reativo, não reativo e raramente em minimamente reativo e reativo com banda atípica. Se minimamente reativo, deve ser repetido após aproximadamente duas semanas (LARSEN; JOHNSON, 1998). Falso negativos são muito raros e falso positivos podem ocorrer em 0,35% dos testes em gestantes, lúpus eritematoso sistêmico, coinfectados pelo HIV e mais raramente em abuso de drogas endovenosas, lepra e doença de Lyme. Nestes casos, geralmente se apresenta reativo com banda atípica (LARSEN; JOHNSON, 1998 KUZNETSOV; BURGDORF; PRINZ, 2005). Podem detectar IgM ou IgG conjuntamente ou em separado.

O TPHA (Teste de Hemaglutinação de Anticorpos Para o *Treponema pallidum*) e o TPPA (Teste de Aglutinação de Partículas para detecção do *Treponema pallidum*) são métodos com alta sensibilidade, de execução mais fácil que o FTA-ABS, com reação visível a olho nu, e que positivam entre o 5º e o 10º dia do surgimento da lesão primária. Alguns autores os consideram mais sensíveis que o FTA-ABS (Quadro 2; YOUNG; AKTAS; MOYES, 2000), enquanto outros os consideram menos sensíveis (LAUTENSCHLAGER, 2006). São frequentemente utilizados como padrão de referência em estudos de validação. Podem ser utilizados como confirmatórios ou triagem e possuem menos resultados falso positivos que os anticorpos fluorescentes, como o FTA-ABS; sendo esta situação rara em pessoas saudáveis. Hemaglutinação inconclusiva tem sido relatada na mononucleose. Falso positivos podem ocorrer em doenças do colágeno, lepra e outras miscelâneas. Falso negativos podem ocorrer em Doença de Lyme (LARSEN; JOHNSON, 1998). Detectam IgM e IgG.

Os testes treponêmicos com antígenos recombinantes (TpN47, TpN14 e TpN15) do *T. pallidum* possuem maior sensibilidade (95-99%) e especificidade (98-99%) que os métodos mais antigos em todas as fases da infecção (YOUNG, 1998; YOUNG, 2000; SÁEZ-ALQUÉZAR et al, 2007; PARK et al, 2011). Nesta classe estão os testes imunoenzimáticos (EIA/ELISA) e o “chemiluminescence immunoassay” (CMIA/CIA) (WANG, 2009; MORSHED; SINGH, 2015;). Podem ser automatizados, eliminando os erros examinador-dependente, ou realizados manualmente. Quando automatizados, necessitam de maquinário caro e os kits se tornam de alto custo se apenas um pequeno número de amostras for processado. A execução manual e leitura denota experiência moderada e especializada (LARSEN; JOHNSON, 1998; FRENCH et al, 2008; YOUNG, 2000; LAUTENSCHLAGER, 2006) (Quadro 2). Podem ser utilizados para detectar IgM e IgG em separado ou conjuntamente, e positivam mais precocemente que os testes não treponêmicos (MAPLE; RATCLIFFE; SCHMIDT, 2000; YOUNG et al., 2009). Podem ser qualitativos e quantitativos, permitindo que sejam utilizados como confirmatórios, triagem, acompanhamento de resposta ao tratamento ou reinfecção. Para estas duas últimas funções, o VDRL se apresenta como melhor opção, uma vez que flutuações dos níveis de Acs dos testes automatizados são mais lentas.

Nas últimas décadas, discute-se qual seria a melhor opção de triagem e confirmação da sífilis: o algoritmo tradicional (triagem com teste não treponêmico e confirmação com treponêmico), com alta sensibilidade na detecção de doença ativa, ou o algoritmo reverso (triagem com teste treponêmico e confirmação com não treponêmico ou treponêmico

diferente do utilizado na triagem), com alta sensibilidade para todas as fases da sífilis, detectando inclusive casos já tratados.

O “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC, 2008; CDC, 2011) recomenda o algoritmo tradicional. Estudos de economia em saúde naquele país evidenciaram que o algoritmo reverso teve maior custo e maior número de tratamentos desnecessários, devido à elevada taxa de falso positivos (OWUSU-EDUSEI; PETERMAN; BALLARD, 2011). Em áreas de baixa e alta prevalência, ambos os algoritmos detectaram e trataram o mesmo número de indivíduos, sendo que o tradicional teve maior custo-efetividade em áreas de baixa prevalência e menor custo em áreas de alta prevalência (OWUSU-EDUSEI; KOSKI; BALLARD, 2011).

Outro estudo refere que o algoritmo tradicional é custo-efetivo apenas em pequenos laboratórios com pequeno número de amostras processadas, porém com grandes limitações ligadas a interpretação subjetiva e operação (BINNICKER, 2012). Um estudo transversal em um Hospital Universitário da China com 24.124 soros, obteve uma taxa de diagnósticos perdidos de 24% e uma sensibilidade média de 75,81% com este algoritmo (TONG, 2014).

A “Association of Public Health Laboratories”, a “United Kingdom Health Protection Agency”, e a “International Union Against Sexually Transmitted Infections” recomendam o algoritmo reverso (EGGLESTONE; TURNER, 2000; FRENCH et al.; 2009; LOEFFELHOLZ; BINNICKER, 2012). Este modelo detecta melhor todas as fases da sífilis (DONKERS; LEVY; LETENS-VAN VLIET, 2014; MISHRA et al., 2011; TONG et al., 2014) e possui maior eficiência diagnóstica, com sensibilidade de 99,38 a 99,85% e especificidade de 99,98 a 100% (TONG, 2014). Porém há maior número de falso positivos, com maior percentual de exames confirmatório e tratamentos desnecessários. Além disso, é um modelo de alto custo e alta complexidade operacional para locais com recursos limitados.

### **Testes rápidos para sífilis:**

Entretanto, os testes rápidos (TRs) para sífilis fornecem resultados em até 30 minutos, não necessitam de laboratório, são de simples realização (em dois a três passos, com mínimo de treino e equipamento) e de fácil interpretação (visualização direta em fita ou cartão) (Quadro 2). Em 2003 o WHO-SDi (World Health Organization- Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative) validou 6 dos 20 testes rápidos disponíveis comercialmente, comparando-os com o TPPA e o TPHA, todos com boa “performance”. Em 2006 lançou o guia “The use of Rapid Syphilis Tests”, para grupos de risco, incluindo gestantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006;

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008; MABEY et al, 2006; SABIDÓ et al, 2009).

No geral, os TRs apresentam um bom desempenho em relação aos treponêmicos mais antigos e não treponêmicos, com sensibilidade de 74,5-98% e especificidade de 84,5-99,4% (HERRING et al, 2006; TUCKER et al, 2010, JAFARI et al, 2013).

Em áreas de recursos limitados, com dificuldade de acesso a exames laboratoriais, atraso no recebimento dos resultados destes e no retorno ao pré-natal; pode ocorrer falta ou retardo no diagnóstico e tratamento da sífilis na gestante. Miranda et al, 2009 e Revollo et al, 2007 recomendam a utilização dos testes rápidos como triagem em gestantes nestas áreas. Estes devem ser realizados na primeira consulta de pré-natal, possibilitando resultado e início de tratamento neste mesmo momento. É importante salientar que, principalmente em locais com recursos limitados, não se deve postergar o tratamento da gestante com sífilis aguardando o teste confirmatório, pois corre-se o risco de perda de tempo hábil para tratamento da doença.

Nestas localidades, a utilização de teste rápido foi a estratégia com o maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e a maior redução de desfechos desfavoráveis ao conceito, como baixo peso ao nascer, sífilis congênita e óbito fetal, em relação ao uso de teste não treponêmico isolado ou associado a treponêmico (MONTROYA et al, 2006; LEVIN et al, 2007, RYDZAK; GOLDIE, 2008; BRONZAN et al, 2007; TUCKER et al, 2010; OWUSU-EDUSEI; GIFT; BALLARD, 2011; JAFARI et al, 2013). Estes resultados foram obtidos quando o TR foi realizado na primeira consulta de pré-natal, com início de tratamento neste mesmo momento.

Em novembro de 2010 o MS do Brasil assinou um contrato de transferência de tecnologia entre a norte-americana Chembio Diagnostic e a Bio-Manguinhos para o desenvolvimento do Dual Path Platform (DPP) para sífilis no Brasil (FIOCRUZ, 2010). A Chembio fabrica o teste com as linhas treponêmica e não treponêmica (DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay). A Bio-Manguinhos fabrica o teste em duas versões: apenas com a linha treponêmica, (DPP® Sífilis, objeto deste estudo, que é o disponibilizado atualmente ao SUS) e com as linhas treponêmica e não treponêmica (DPP® Sífilis DUO). (figura 1).

**Figura 1:** Testes rápidos DPP® para sífilis:DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay  
(Chembio)

DPP® Sífilis DUO (Bio-Manguinhos)

**DPP® Sífilis (Bio-Manguinhos)**

1: Linha treponêmica  
2: Linha não treponêmica  
C: Linha controle



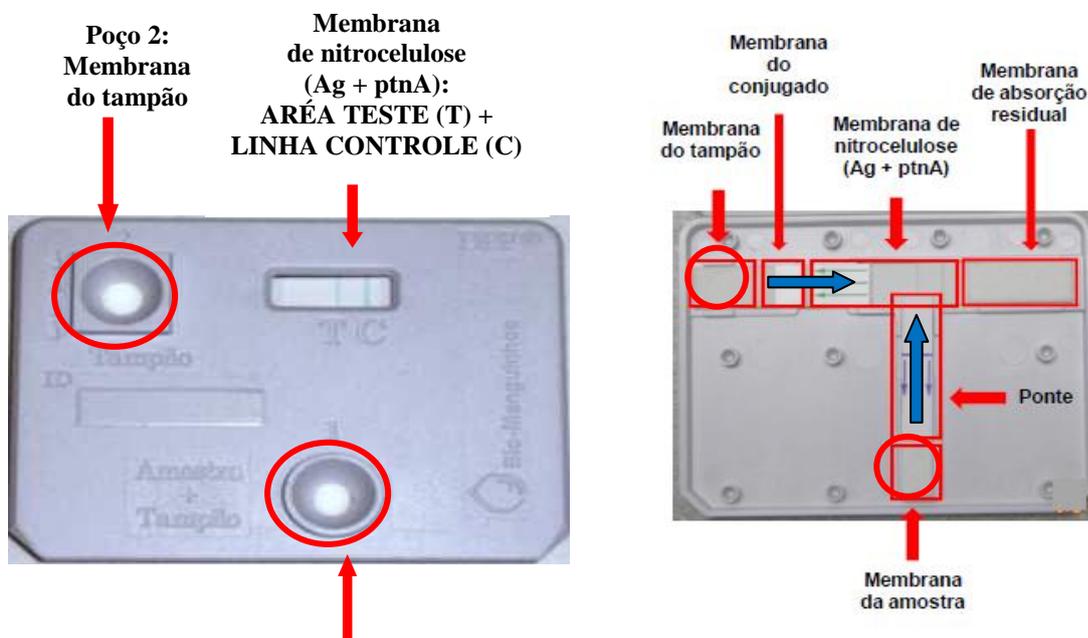
T: Linha treponêmica  
C: Linha controle

Fontes: Development and Evaluation of an Immunochromatographic Device for the Simultaneous Detection of Non-treponemal and Treponemal Antibodies in Patients with Syphilis. BALLARD, R. C, 2009.  
Manual de treinamento para TR DPP® sífilis (FIOCRUZ/BIO-MANGUINHOS, 2013).

O DPP® Sífilis é um teste rápido imunocromatográfico treponêmico, que utiliza antígeno recombinante GST-p17 do *T. pallidum*, possibilitando detecção de anticorpos específicos. O resultado é obtido em 20 minutos e o teste pode ser realizado em sangue total (como de perfuração digital), soro ou plasma e com volumes mínimos de amostra (10µL). A plataforma DPP pode ser utilizada para a detecção de outras doenças e permite conjugar até 5 linhas de testes (como teste treponêmico, não treponêmico, HIV-1 e HIV-2) em um único dispositivo. Desta forma, pode funcionar como exame multiplex. Destaca-se também a ampliação dos níveis de sensibilidade (10 a 50 vezes maiores que os ensaios convencionais de Lateral Flow) e a possibilidade de adaptá-la a diferentes fluidos corporais (sangue, soro, plasma, saliva, urina, fezes, escarro, etc). (FIOCRUZ, 2010; SUVISA, 2013; FIOCRUZ/BIOMANGUINHOS, 2013).

O antígeno recombinante encontra-se ligado a uma membrana (fase sólida) e a um conjugado de proteína A com partículas de ouro coloidal (Ag + ptnA) (figura 2). Os anticorpos presentes no soro se ligam a esse antígeno e são revelados pelo ouro coloidal.

**Figura 2:** Estrutura do DPP® Sífilis Bio-Manguinhos:



Adaptado de TR DPP® HIV- 1/2 – Bio-Manguinhos / TR DPP® Sífilis, Pedro Paulo Ribeiro (SUVISA, 2013)

**amostra + tampão**

Nos Estados Unidos, o DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay não foi liberado para uso interno, só para exportação. Apenas um teste rápido foi liberado até o momento pelo “Food and Drug Administration” (FDA) para uso em território americano: o “Syphilis Health Check” (GAYDOS; HARDICK, 2014).

No Brasil, vários são os TRs liberados pela ANVISA. O Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), Síndrome de Imunodeficiência adquirida (HIV) e Hepatites virais (DDAHV) do MS, fornece atualmente dois TRs para sífilis, sendo um deles o DPP® sífilis da Bio-Manguinhos, empresa ligada ao MS. Diferentemente do VDRL, existe um Programa Brasileiro de Avaliação Externa da Qualidade para Testes Rápidos (AEQ-TR), que permite que as instituições verifiquem o desempenho dos testes e dos profissionais que o realizam, embora essa verificação não seja obrigatória.

Não foi encontrada na literatura pesquisada artigos publicados sobre o DPP® Sífilis da brasileira Bio-Manguinhos. Foram encontrados artigos avaliando sensibilidade, especificidade e concordância positiva/negativa das linhas treponêmica e não treponêmica do DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay da norte-americana Chembio (CASTRO et al, 2010-1; CASTRO et al, 2010-2; CAUSER et al, 2015; YIN et al, 2013; CAUSER et al, 2014; HESS; FISHER; REYNOLDS, 2014; GUINARD et al, 2013), com apenas um estudo (de custo-efetividade) em pacientes obstétricas (OWUSU-EDUSEI; GIFT; BALLARD, 2011).

Estudos de desempenho da linha treponêmica do DPP® americano encontraram sensibilidade de 89,8-97,3% e especificidade de 98,3-99,6% em plasma e soro em comparação a testes de aglutinação ou imunoenaios (CASTRO AR, ESFANDIARI J, 2010; CASTRO AR, MODY HC, 2010; YIN YP, 2013, GUINARD, 2013; CAUSER, 2014; CAUSER, 2015). Hess e Causer (HESS, 2014; CAUSER, 2014) evidenciaram uma baixa sensibilidade do referido teste em pacientes com padrão de referência (teste treponêmico) positivo e baixa prevalência ou ausência de Rapid Plasma reagin (RPR) positivo. Estes achados sugerem uma baixa performance do teste em populações com baixa prevalência de doença ativa (sífilis com teste não treponêmico positivo).

Portanto, é muito importante que sejam realizados estudos com o DPP® Sífilis, o principal teste rápido para sífilis da rede SUS. As características da nossa população são diferentes das populações em que foram realizados os estudos com o teste americano, para o qual também não foram encontrados estudos de desempenho em pacientes obstétricas. Além disso, são escassos as publicações sobre esta plataforma para sífilis (foram encontrados apenas nove artigos publicados).

## 2.4 Definição de caso de sífilis gestacional e orientações do Ministério da Saúde para realização de sorologias em gestantes:

O Guia de Vigilância em Saúde do MS de 2014 divide a definição de sífilis em gestante em caso suspeito e caso confirmado:

- Caso suspeito é “toda gestante que durante o pré-natal apresente evidência clínica de sífilis ou teste não treponêmico reagente com qualquer titulação”.
- Caso confirmado é “toda gestante que apresente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, independentemente de qualquer evidência clínica de sífilis, realizados durante o pré-natal; e gestante com teste treponêmico reagente e teste não treponêmico não reagente ou não realizado, sem registro de tratamento prévio”.

O Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais do MS de 2015 (BRASIL, 2015) orienta que “para o diagnóstico da sífilis devem ser utilizados testes não treponêmicos e treponêmicos (inclui os TRs nesta classe). A ordem de realização fica a critério do serviço de saúde. Quando o teste rápido for utilizado como triagem, nos casos reagentes, uma amostra de sangue deverá ser coletada e encaminhada para realização de um teste não treponêmico”. Paciente com teste não treponêmico reativo deverá realizar TR ou coleta de sangue para teste treponêmico laboratorial. “Nas gestantes o tratamento deve ser iniciado com apenas um teste reagente, treponêmico ou não treponêmico, sem aguardar o resultado do segundo teste”.

O mesmo comenta ainda: “O emprego de testes rápidos em maternidades apresenta vantagens na otimização da utilização do leito, evitando que a puérpera fique internada aguardando apenas o resultado do teste para sífilis. Nas gestantes, tanto durante o pré-natal quanto antes do parto, a escolha do fluxograma é feita por cada serviço, segundo a sua conveniência, que deverá levar em consideração a infraestrutura laboratorial disponível inclusive nos finais de semana, a disponibilidade de profissionais para a pronta execução dos testes escolhidos e finalmente, os tipos de testes disponíveis na instituição”.

Porém, em situações especiais, o DDAHV do MS permite apenas a utilização de TRs para sífilis, sem realização de um segundo teste (BRASIL, 2015):

- Localidades e serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial e/ou regiões de difícil acesso;
- Programa do MS, tais como Rede Cegonha, Programa de Saúde da Família, Consultório na Rua, entre outros;

- CTA - Centro de Testagem e Aconselhamento;
- Laboratórios que realizam pequenas rotinas (até cinco amostras diárias);
- Populações-chave (pessoas que apresentam risco acrescido para a infecção quando comparadas à população geral);
- Populações flutuantes;
- Populações ribeirinhas e indígenas;
- Pessoas atendidas em pronto-socorros;
- Pessoas atendidas em unidades básicas de saúde;
- Pessoas vivendo com HIV/aids;
- Pessoas em situação de violência sexual, como prevenção das IST/Aids;
- Pessoas com diagnóstico de hepatites virais;
- Gestantes e parcerias sexuais em unidades básicas de saúde, principalmente, no âmbito da Rede Cegonha;
- Gestantes no momento da internação para o parto nas maternidades;
- Abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional;
- Parcerias de pessoas com diagnóstico de sífilis;
- Outras situações especiais definidas pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do MS (DDAHV/SVS/MS) para ampliação do diagnóstico da sífilis.

A finalização do diagnóstico materno, com triagem e confirmatório, é imprescindível não para definir tratamento materno, que nunca deve ser postergado, mas para definição da investigação e tratamento do neonato. O diagnóstico SC nos recém-nascidos é bastante complexo, com elevado percentual de assintomáticos (SOUTHWICK et al, 2001), grande incidência de manifestações clínicas discretas e inespecíficas e inexistência de exames complementares sensíveis que afastem o diagnóstico da doença nessa faixa etária. A avaliação sorológica e epidemiológica criteriosa materna torna-se, na maior parte dos casos, a principal ferramenta diagnóstica no recém-nascido (REYES et al, 2004; BRASIL, 2009). A incerteza no diagnóstico materno associado a amplitude dos critérios diagnósticos no neonato pode levar a um grande número de crianças erroneamente classificadas como doentes, que são submetidas a exames invasivos e muitas vezes tratamento desnecessário.

## 2.5 Justificativas do estudo:

O cenário atual de diagnóstico da sífilis em pacientes obstétricas brasileiras apresenta algumas limitações:

- Há uma baixa testagem para sífilis no pré-natal.
- Os protocolos do MS permitem que o gestor escolha o modelo de testagem com a triagem que lhe for mais conveniente, o que não implica que seja a mais efetiva para aquela localidade.
- O VDRL não possui uma boa reprodutibilidade, o que limita o seu desempenho como triagem.
  - Possibilidade de erros na técnica de execução.
  - Interpretação subjetiva, com possibilidade de erros na leitura.
- Há queda importante da sensibilidade do VDRL nos extremos da doença.
- Possibilidade de VDRL falso negativo por efeito prozona de até 2% dos testes na fase secundária da sífilis, principalmente em gestantes.
- Falta de controle interno na padronização da técnica de execução do VDRL em muitos laboratórios.
- Falta de controle externo governamental sobre o VDRL realizado nos laboratórios do país.
- Disponibilidade, porém não obrigatoriedade, de controle externo governamental sobre os TRs realizados no país.
- Kits para VDRL comercializados no país com diferentes “performances”.
- Grande heterogenicidade na qualidade dos laboratórios responsáveis pelas sorologias, além de dificuldade de acesso a estes e atraso na entrega de resultados em várias localidades.
- Atraso nas consultas de retorno de pré-natal em várias localidades, com retardo nas condutas a serem tomadas frente a exames pedidos em consultas anteriores.
- Necessidade de conhecimento da performance em gestantes do TR DPP® Sífilis Bio-Manguinhos, principal TR fornecido pelo MS ao SUS, sobre o qual não foram encontrados estudos publicados na literatura pesquisada.

O presente realizou uma validação do TR DPP® Sífilis em relação a um padrão de referência da pesquisa para diagnóstico da doença em pacientes obstétricas internadas nas maternidades públicas e filantrópicas do Recife, de 2013 a 2015. Também foi realizado uma

comparação da performance do VDRL com a do DPP® Sífilis em cada maternidade do estudo, em relação ao padrão de referência.

Este estudo faz-se necessário, uma vez que o DPP® Sífilis é possivelmente o TR mais utilizado no país, precisando ser validado em gestantes. A avaliação da performance do VDRL no SUS é importante, porque provavelmente este ainda é o teste de triagem mais realizado no país, pois há liberdade na escolha da testagem pelos gestores. A comparação da performance dos dois testes é relevante pelas vantagens da utilização do TR em um país onde o VDRL não conseguiu melhora substancial de diagnóstico oportuno. A performance igualitária ou superior do TR seria um ponto a mais a favor do estabelecimento da utilização compulsória deste na primeira consulta de pré-natal, com início de tratamento imediato, caso necessário. Este foi o modelo que apresentou o maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e a maior redução de casos de sífilis congênita em localidades com recursos limitados, resultados não obtidos até o momento no Brasil.

### **3. DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral:**

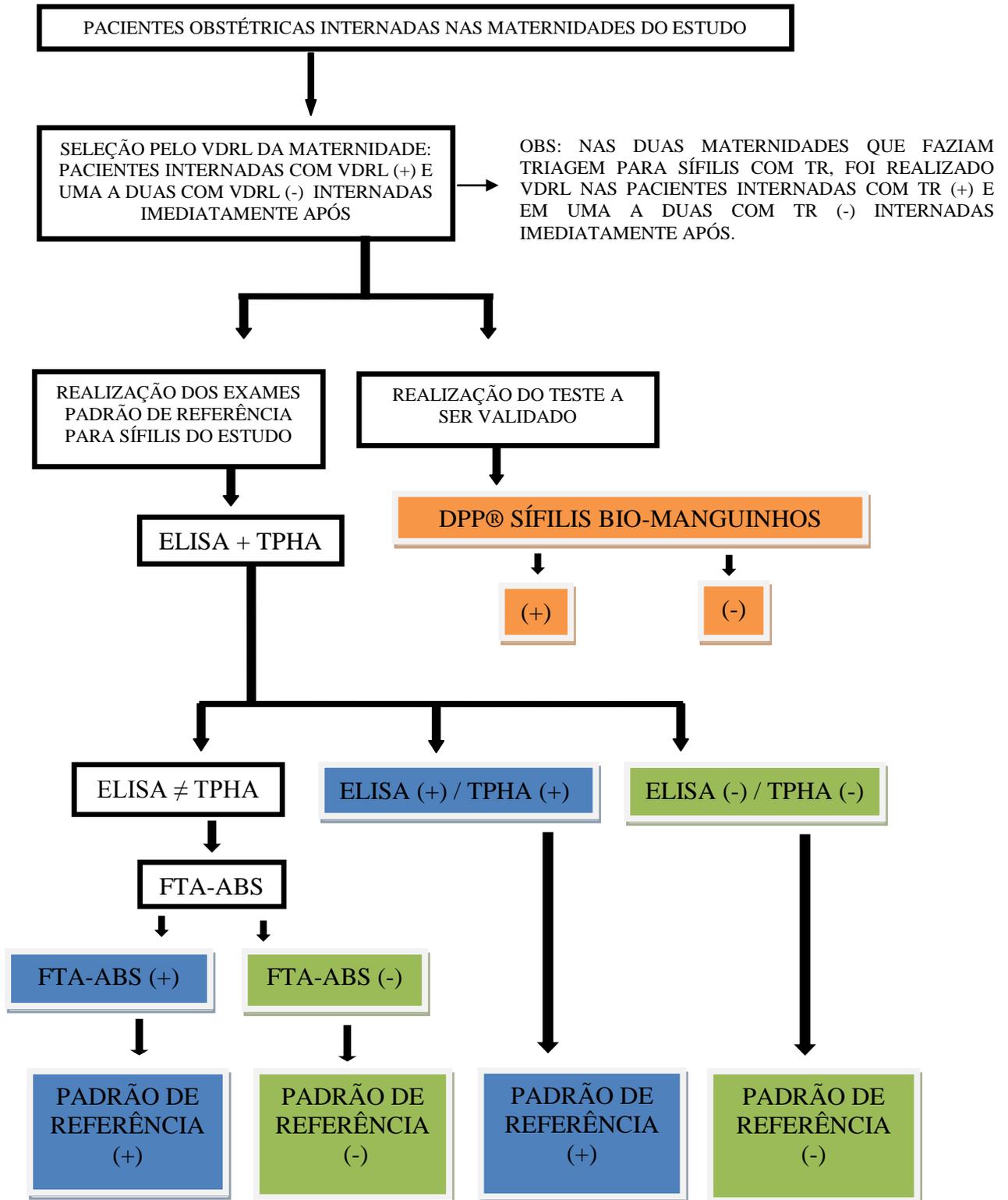
Determinar a validade do DPP® Sífilis e comparar a performance deste com a do VDRL em relação ao padrão de referência da pesquisa (ELISA, TPHA e s/n FTA-ABS) para o diagnóstico da sífilis em pacientes obstétricas internadas em maternidades públicas e filantrópicas do Recife

#### **3.2 Objetivos específicos:**

- Estimar a sensibilidade, a especificidade, a razão de verossimilhança, o “odds ratio diagnóstico e os valores preditivos do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência da pesquisa (ELISA, TPHA e s/n FTA-ABS) para diagnóstico da sífilis em pacientes obstétricas internadas em maternidades públicas e filantrópicas do Recife.
- Comparar em cada maternidade: a performance (sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e “odds ratio diagnóstico”) do VDRL com a do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência da pesquisa (ELISA, TPHA e s/n FTA-ABS) para diagnóstico da sífilis em pacientes obstétricas internadas em maternidades públicas e filantrópicas do Recife.

#### 4. ALGORITMO DA PESQUISA

Figura 3: algoritmo da pesquisa



## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Desenho do estudo:

O estudo teve mascaramento adequado. No laboratório da pesquisa os examinadores eram cegos quanto ao resultado do VDRL da maternidade e testes sorológicos da pesquisa anteriores realizados. O estudo foi dividido em duas partes:

1. Uma validação fase III de Sackett (SACKETT; HAYNES, 2002), onde todas as participantes realizaram o teste a ser validado e o padrão de referência da pesquisa para diagnóstico da sífilis. O VDRL da maternidade não fez parte do padrão de referência.
2. Um estudo comparativo entre a performance do TR DPP® Sífilis e a do VDRL da maternidade, em relação ao padrão de referência para sífilis da pesquisa, em cada maternidade do estudo.

### 5.2 Caracterização da área do estudo:

Recife, capital do estado de Pernambuco, região Nordeste do Brasil, é a nona cidade mais populosa do país, com cerca de 1.625.583 habitante (IBGE, 2016) e média de 40.313 nascidos vivos (NV) ao ano nas maternidades do município (RECIFE, 2014). Durante a fase de coleta do estudo, Recife possuía 8 maternidades que atendiam exclusivamente ao SUS, sendo 1 filantrópica e 7 públicas, estando uma das maternidades públicas fechada para reforma. É a segunda capital do país com maior taxa de incidência de sífilis congênita, com cerca de 22,5 casos por 1000 NV (acima da média brasileira de 6,5 casos por 1000 NV) e apresenta taxa de detecção de sífilis gestacional de cerca de 7,5 casos por 1000 NV (abaixo da média nacional de 11,2 casos por 1000 NV) (BRASIL, 2016). Segundo dados do SYRG, das mulheres que participaram do estudo 10% não tinham realizado pré-natal e foram raras as mulheres que realizaram TR para sífilis na gestação. Das que realizaram pré-natal, 23,9% não tinham registro de VDRL no cartão de pré-natal e das que iniciaram pré-natal no primeiro trimestre, 20% também não tinham registro de VDRL no cartão de pré-natal. Das que fizeram o VDRL, 60% receberam o resultado após 30 dias e entre as que tiveram diagnóstico no pré-natal apenas 26% tiveram tratamento adequado (MACEDO, 2016).

### 5.3 População alvo e local do estudo:

Pacientes obstétricas internadas em 7 maternidades públicas e filantrópicas do Recife que atendem exclusivamente ao SUS:

1. Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
2. Maternidade do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).
3. Maternidade do Hospital Barão de Lucena.
4. Maternidade do Hospital Agamenon Magalhães.
5. Maternidade Prof. Bandeira Filho.
6. Policlínica e Maternidade Professor Barros Lima.
7. Policlínica e Maternidade Professor Arnaldo Marques.

### 5.4 Critérios de inclusão:

Pacientes obstétricas internadas nas maternidades do estudo devido a qualquer intercorrência clínico-cirúrgica do ciclo gravídico puerperal. A seleção se deu pelo VDRL realizado rotineiramente na maternidade. Ingressaram todas as pacientes internadas com VDRL positivo e uma a duas com VDRL negativo internadas imediatamente após.

OBS: Em duas maternidades do estudo, a triagem obstétrica para sífilis era realizada com teste rápido diferente do DPP® Sífilis. Nestas foi realizado o VDRL em todas as pacientes internadas com TR positivo e em uma a duas com TR negativo internadas imediatamente após. Desta forma, nestes dois serviços, a seleção também foi realizada pelo VDRL, e não pelo TR.

### 5.5 Critérios de exclusão:

- Pacientes incluídas anteriormente na pesquisa, em internamentos prévios na mesma ou em outras maternidades do estudo.
- Pacientes sem condições clínicas de responder ao formulário do estudo.

### 5.6 Tipo de amostragem e cálculo amostral:

O cálculo amostral foi realizado para o estudo de validação. Quando o projeto foi iniciado em 2012, o cálculo foi baseado na prevalência de sífilis gestacional de 1,1% encontrada em pesquisa anterior do SYRG (PEDROSA, 2010) realizada em Maceió-Alagoas. Obteve-se uma amostra de cerca de 20.000 mulheres que deveriam ser triadas para sífilis pelo padrão de referência e pelo teste a ser validado, inviabilizando economicamente a pesquisa.

O tamanho amostral foi então recalculado baseado na sensibilidade e especificidade do teste a ser validado. Como não foram encontrados dados publicados sobre o DPP® Sífilis, foram utilizadas a sensibilidade de 91,6% e a especificidade de 93,8% da linha treponêmica do DPP americano em relação ao TPPA (BALLARD, 2009). O tamanho amostral foi definido utilizando-se as tabelas do estudo de Flahault et al. de 2005, admitindo-se um erro de mais ou menos 5%. Definiu-se então uma amostra de 438 mulheres padrão de referência positivo e 334 mulheres padrão de referência negativo.

### **5.7 Coleta de dados:**

O presente estudo fez parte do projeto “Sífilis gestacional e congênita: avaliação da vulnerabilidade e validação da nova proposta do Ministério da Saúde para triagem e diagnóstico em gestantes”.

Em setembro de 2013 foi realizado um estudo piloto em uma das maternidades participantes para adequação da coleta, formulário e padronização das sorologias da pesquisa. Os resultados do piloto não ingressaram no estudo.

A coleta se deu diariamente pela manhã de outubro de 2013 a fevereiro de 2015. As elegíveis eram identificadas pelo resultado do VDRL realizado rotineiramente na maternidade. Foram elegíveis todas as pacientes internadas com VDRL positivo. Para cada paciente VDRL positivo, foi elegível também uma a duas com VDRL negativo internadas imediatamente após.

Em duas maternidades do estudo, a triagem para sífilis era realizada com teste rápido em soro diferente do DPP® Sífilis. Nestes serviços foi realizado o VDRL em todas as pacientes internadas com TR positivo e em uma a duas com TR negativo internadas imediatamente após. Desta forma, nestas duas maternidades, a seleção também se deu pelo VDRL, e não pelo TR.

As elegíveis eram convidadas a participar do estudo, obtendo-se das que aceitassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o formulário padrão da pesquisa, com informações do prontuário, cartão de pré-natal e entrevista.

Em todas as maternidades de estudo era colhido rotineiramente das pacientes 4 a 5 ml de sangue em tubo com gel separador, que era centrifugado, obtendo-se o soro para a realização da triagem para sífilis no próprio serviço. Para as participantes do estudo era obtido deste mesmo tubo cerca de 2 ml de soro para realização dos testes da pesquisa. Essas amostras permaneciam sob refrigeração na própria maternidade até serem recolhidas pelo transporte da pesquisa.

As amostras de soro eram transportadas em caixa térmica refrigerada até o Laboratório de Parasitologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Pernambuco, onde eram congeladas em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$  para realização posterior das sorologias da pesquisa (padrão de referência para sífilis e teste a ser validado). Os examinadores eram cegos quanto ao resultado do VDRL da maternidade e testes sorológicos da pesquisa anteriores realizados. Todos os testes foram executados manualmente e interpretados conforme instruções do fabricante.

### 5.8 O padrão de referência da pesquisa para o diagnóstico da sífilis:

Em estudos de validação o padrão de referência deve ser o melhor disponível no momento para a confirmação diagnóstica da doença. A ausência de consenso na literatura sobre este, levou à escolha de um padrão de referência composto por testes treponêmicos de alta sensibilidade e especificidade. Todas as participantes realizaram o ELISA e o TPHA. Nos casos de discordância entre estes, realizou-se também o FTA-ABS. O VDRL realizado na maternidade não fez parte do padrão de referência do estudo.

**ELISA:** escolhido devido a sua alta sensibilidade em todas as fases da infecção (82-100%), e alta especificidade (97-100%). (Quadro 2) (WANG, 2009; YOUNG; AKTAS; MOYES, 2000).

**TPHA:** escolhido por ser de mais fácil realização e apresentar sensibilidade (80-100%) e especificidade (98-100%) comparáveis ou maior que o FTA-ABS (Quadros 1 e 2).

**FTA-ABS:** apesar de possuir alta sensibilidade (70-100%) e especificidade (94-100%), sendo considerado por muitos autores como o padrão de referência para diagnóstico da sífilis, é subjetivo e complexo na realização, não se prestando como primeira opção de teste confirmatório ou de triagem. É indicado quando dois testes treponêmicos diferentes apresentam resultados divergentes em um mesmo paciente, e será utilizado na pesquisa quando esta situação ocorrer (LAUTENSCHLAGER, 2006; SÁEZ-ALQUÉSAR; ALBIERI; GARRINI et al, 2007; FRENCH et al, 2009) (Quadros 1 e 2).

### 5.9 Técnicas laboratoriais:

Todas as pacientes tinham habitualmente colhido na maternidade 4 a 5 ml de sangue em tubo com gel separador, que era centrifugado, obtendo-se o soro para realização da triagem para sífilis no próprio serviço. Para as participantes do estudo, foi obtido deste mesmo tubo cerca de 2 ml de soro para realização dos testes da pesquisa.

Todos os exames do padrão de referência e o DPP® Sífilis foram executados em soro, que foram descongelados em número suficiente para otimização da utilização dos kits. Os testes foram realizados manualmente, conforme instruções dos fabricantes, e lidos sem instrumental óptico (exceto o FTA-ABS, que é lido com microscópio de fluorescência).

**Exames do padrão de referência para sífilis da pesquisa:**

**SÍFILIS ELISA RECOMBINANTE v. 4.0** (Wiener Lab Group, Rosário, Argentina): possui antígenos recombinantes p15, p17 e p47 que detectam anticorpos específicos IgG produzidos contra o *Treponema pallidum* em diferentes estágios da doença. Possui sensibilidade de 100% e especificidade de 99,85%, segundo fabricante.

O kit possui policubetas recobertas com antígenos recombinantes, onde foram adicionadas as amostras de soro diluídas, incubando-se em estufa. Os anticorpos específicos da amostra se ligavam aos antígenos da cubeta. O material não ligado foi eliminado por lavagem, acrescentando-se o conjugado diluído contendo anticorpo monoclonal anti-IgG humana ligado a peroxidase e incubando-se novamente em estufa. Este conjugado ligava-se aos complexos antígeno-anticorpos formados previamente. O conjugado não ligado foi eliminado por lavagem. Acrescentava-se então uma solução com tetrametilbenzidina e peróxido de hidrogênio. As amostras reativas desenvolviam cor azul clara que ficava amarela quando se acrescentava o ácido sulfúrico. Foram consideradas negativas as amostras que não apresentaram coloração mais forte que os controles negativos. Toda amostra positiva foi repetida em duplicata, confirmando-se a positividade quando ambas fossem reativas.

**TPHA** (bioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brasil): é composto por uma suspensão de eritrócitos estabilizados de aves, sensibilizados com componentes antigênicos do *T. pallidum* purificados, mostrando aglutinação quando reagem com anticorpos IgM e IgG contra esses antígenos. Possui 100% de sensibilidade e 99,7% de especificidade, segundo fabricante.

Cada amostra diluída foi colocada em uma cavidade de placa de microtitulação em fundo V, adicionando-se a suspensão de hemácias. Utilizou-se agitador de placas por 3 a 4 minutos e depois deixou-se a mesma em repouso por 1 hora. Então foi realizada a leitura. A presença de aglutinação indicava a existência de anticorpos. A ausência indicava inexistência de anticorpos ou existência destes abaixo do limite de detecção do teste. Reação negativa: quando as hemácias se depositavam no fundo da cavidade formando um botão. Reação positiva: quando as hemácias se depositavam no fundo da cavidade como um tapete, às vezes com bordas irregulares. Reação Intermediária: quando havia formação de um pequeno depósito no fundo da cavidade e o tapete de hemácias era pouco nítido. Este tipo de reação foi considerada positividade discreta.

**FTA-ABS** (BioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brasil): possui 100% de sensibilidade e especificidade, segundo fabricante. O treponema de Reiter do teste absorve ou bloqueia anticorpos não específicos produzidos contra treponemas saprófitas que possam estar presentes no soro, enquanto os anticorpos anti *T. pallidum* do soro ligam-se ao antígeno fixado na lâmina e são revelados pela antigamaglobulina marcada.

As amostras de soro diluídas com a solução absorvente e as lâminas permaneciam em temperatura ambiente por 15 minutos. As lâminas foram então colocadas em câmara úmida. Pingava-se 1 gota do controle positivo e negativo nas áreas 1 e 2 da lâmina respectivamente e das amostras diluídas nas áreas restantes. Incubavam-se as lâminas na câmara úmida por 30 minutos em temperatura ambiente e posteriormente lavava-se e secava-se as mesmas, retornando-as à câmara úmida por mais 30 min. Pingava-se 1 gota da antigamaglobulina marcada em cada área das lâminas, recobrimo-as totalmente. Repetia-se a lavagem e a secagem e pingava-se 3 a 4 gotas de glicerina tamponada entre as áreas reativas. Cobriam-se as lâminas com lamínula e secava-se o excesso de glicerina. Lia-se em microscópio de fluorescência. Reação negativa: ausência de fluorescência amarelo-esverdeada no espiroqueta. Geralmente não se observa o espiroqueta ou vê-se muito tenuamente. Reação positiva: presença de fluorescência amarelo-esverdeada no espiroqueta. Comparava-se sempre a reação com os controles positivo e negativo.

#### **Teste a ser validado pela pesquisa:**

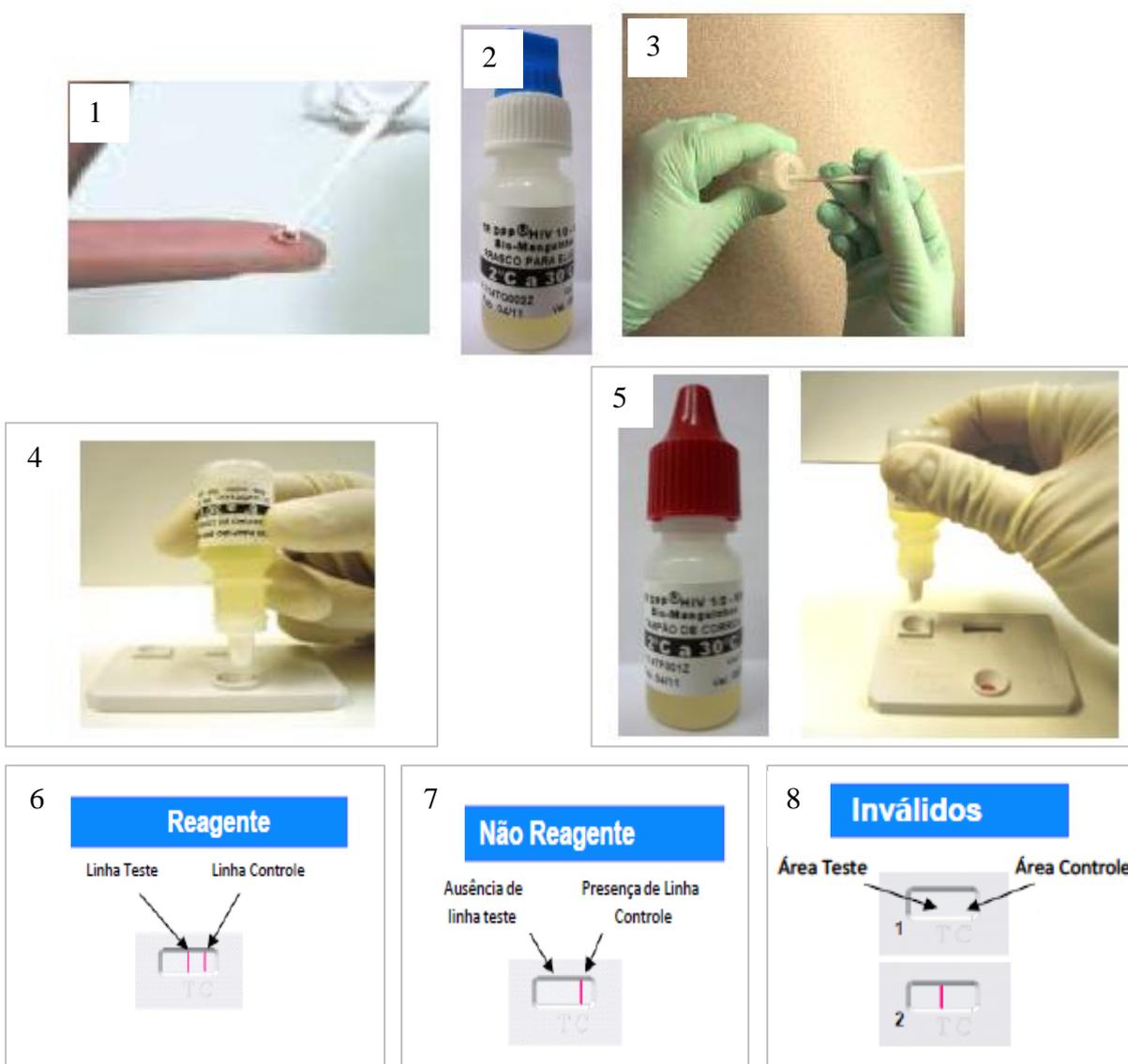
**DPP® Sífilis da Bio-Manguinhos** (Rio de Janeiro, Brasil): é um teste rápido imunocromatográfico treponêmico que utiliza antígeno recombinante GST-p17 do *T. pallidum* ligado a uma membrana (fase sólida) e a um conjugado de proteína A com partículas de ouro coloidal (Ag + ptnA) (Figura 2). Possibilita detecção de anticorpos específicos com resultado em 20 minutos (FIOCRUZ, 2010; SUVISA, 2013; FIOCRUZ/BIOMANGUINHOS, 2013). Segundo dados não publicados encontrados no manual de treinamento TR DPP® HIV-1/2 – Bio-Manguinhos / TR DPP® Sífilis (SUVISA, 2013), possui sensibilidade de 98,3% e especificidade de 98% em amostras clínicas, quando comparado ao TPPA. Os passos na realização do teste estão ilustrados na figura 4.

#### **Teste realizado nas maternidades:**

**VDRL:** realizado em soro pelas equipes de laboratório de cada maternidade com kit e técnica conforme rotina de cada serviço.

**Figura 4:** Execução e interpretação do DPP® Sífilis Bio-Manguinhos:

A amostra é incorporada ao tampão de eluição (1, 2 e 3), com adição desta solução ao poço 1 (4). O tampão propicia o fluxo lateral promovendo a ligação dos anticorpos aos antígenos. Após a migração da solução (tampão de eluição + amostra) ao longo do suporte de teste, adiciona-se o tampão de corrida ao poço 2 (5). O conjugado se liga ao complexo antígeno-anticorpo na área TESTE (T) produzindo uma linha (roxa/rosa) neste local (6). Na ausência de anticorpo para sífilis, a linha (roxa/rosa) não aparece na área T (7). A eficiência do ensaio é controlada pela linha de controle (C) (6 e 7). Um reagente controle imobilizado na membrana do suporte determinará o surgimento desta linha, cuja presença demonstra que os reagentes estão funcionando corretamente e a ausência (8) que o teste não está funcionando adequadamente.



### 5.10 Operacionalização e categorização das variáveis:

- **Padrão de referência positivo:** mulheres que apresentaram dois testes treponêmicos do padrão de referência para sífilis da pesquisa positivos (sífilis em qualquer fase, curadas ou não: interpretadas como “infectadas ou com sífilis”).
- **Padrão de referência negativo:** mulheres que apresentaram dois testes treponêmicos do padrão de referência para sífilis da pesquisa negativos (pacientes que não têm nem nunca tiveram sífilis: interpretadas como “não infectadas ou sem sífilis”).
- **Teste rápido DPP® Sífilis Bio-Manguinhos positivo:** mulheres que apresentaram positividade no teste validado pela pesquisa.
- **Teste rápido DPP® Sífilis Bio-Manguinhos negativo:** mulheres que apresentaram negatividade no teste validado pela pesquisa.
- **VDRL positivo:** mulheres que apresentaram positividade no teste realizado pela maternidade.
- **VDRL negativo:** mulheres que apresentaram negatividade no teste realizado pela maternidade.

### 5.11 Limitações metodológicas do estudo e formas de reduzi-las:

Como o padrão de referência da pesquisa foi composto por testes treponêmicos, este não distinguiu se infecção recente, antiga, curada ou em atividade.

Para minimizar a recusa em participar do estudo, todas as elegíveis foram conscientizadas da importância de sua participação na pesquisa.

A utilização de um padrão de referência com dois exames em paralelo com alta sensibilidade e especificidade, reduziu sensivelmente a possibilidade de exclusão de casos não confirmados e de erros de classificação em relação à sífilis, onde infectadas são consideradas como não infectadas e vice-versa.

A escolha de entrevistadoras apenas do sexo feminino facilitou o acesso aos serviços de obstetrícia e minimizou o constrangimento da entrevista, aumentando a chance de obtenção de informações verdadeiras sobre questões de foro íntimo.

O viés de verificação ou *work-up* (quando o resultado do teste é positivo, tende-se a aprofundar a investigação para fechar o diagnóstico; e quando é negativo, tende-se a encerrar a investigação, não se levando em conta os falsos-negativos), tende a aumentar a *performance* do teste diagnóstico. Este foi reduzido pela realização dos dois testes do padrão de referência

em paralelo e pelo cegamento aos examinadores dos resultados dos exames previamente realizados em cada paciente.

Os testes de VDRL foram realizados nas maternidades, com diferentes kits, examinadores e de acordo com a rotina de cada serviço. Os TRs DPP® Sífilis foram realizados no laboratório da pesquisa, por quatro examinadores. Essa diferença na execução dos exames pode ter influenciado nos resultados da performance de ambos os testes.

A prevalência de doença ativa na população (pacientes com padrão de referência e VDRL positivos) pode, segundo estudos publicados após início da coleta deste projeto, influenciar na acurácia do DPP® Sífilis. Foi realizada uma avaliação da acurácia do teste nas pacientes padrão de referência positivo com VDRL negativo e com VDRL positivo com altas e baixas titulações.

### **5.12 Considerações éticas:**

O presente estudo está inserido no projeto “Sífilis gestacional e congênita: avaliação da vulnerabilidade e validação da nova proposta do Ministério da Saúde para triagem e diagnóstico em gestantes”. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CEP/CCS/UFPE), sob o registro no Sisnep FR 136.500, CAAE-07353712.0.0000.5208. Foram cumpridas as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas envolvendo seres humanos. Obteve-se financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo 478837/2012-7 do Edital Universal 14/2012-7 e processo 308818/2013-0 da produtividade em pesquisa 2013) e da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) (processo APQ N° 0025- 400/13 do Edital do Programa de Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde PPSUS Rede). Os kits DPP® Sífilis foram doados pelo Programa Estadual de Infecções sexualmente transmissíveis (IST) /AIDS da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.

As pacientes não foram submetidas a riscos de danos importantes, visto que foi mantido sigilo sobre suas identidades, sem dados publicados que possam identificá-las. Também não foram submetidas a coleta adicional de sangue, pois a amostra de soro para os exames da pesquisa foi obtida do sangue colhido para os testes de rotina nas maternidades. Todas as pacientes com sífilis da pesquisa receberam tratamento e acompanhamento clínico conforme rotina das maternidades. As participantes assinaram um TCLE assegurando-as do cumprimento da Resolução Conselho Nacional de Saúde. As entrevistadoras eram do sexo

feminino para minimizar o constrangimento da entrevista. Era acordado com a paciente o momento da entrevista, respeitando-se o trabalho de parto e horários de visita.

### 5.13 Plano de análise estatística dos resultados:

Foi utilizada planilha excel para formação e gerenciamento do banco de dados. Os resultados foram analisados no programa OpenEpi versão 3.01 com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para o estudo de validação foram analisados os seguintes parâmetros: valores preditivos, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e “odds ratio diagnóstico” (Quadros 3 e 4). Os valores preditivos foram corrigidos pela prevalência real de sífilis encontrada pela pesquisa durante os três primeiros meses de coleta, segundo o padrão de referência.

Para o estudo de comparação da performance entre o VDRL e o teste a ser validado, foram analisados os parâmetros de: sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e odds ratio diagnóstico dos dois testes em cada maternidade do estudo (Quadro 3).

**Quadro 3:** Modelo de tabela 2x2 para interpretação de dados estatísticos

		PADRÃO DE REFERÊNCIA (PR) DA PESQUISA	
		POSITIVO	NEGATIVO
DPP® SÍFILIS ou VDRL	POSITIVO	verdadeiro a	falso b
	NEGATIVO	falso c	verdadeiro d

**Sensibilidade:**  $a/a+c$

Verdadeiros positivos / verdadeiros positivos + falso negativos.

**Especificidade:**  $d/b+d$

Verdadeiros negativos / falso positivos + verdadeiros negativos.

**Valores preditivos:**

Valor preditivo positivo:  $a/a+b$  (verdadeiros positivos / positivos pelo DPP ou VDRL).

Valor preditivo negativo:  $d/c+d$  (verdadeiros negativos / negativos pelo DPP ou VDRL).

### Razão de verossimilhança:

Para teste positivo =  $\frac{\text{sensibilidade}}{1-\text{especificidade}}$  ou  $LR+ = \frac{a/a+c}{b/b+d}$

Para teste negativo =  $\frac{(1-\text{sensibilidade})}{\text{Especificidade}}$  ou  $LR- = \frac{c/a+c}{d/b+d}$

Os valores de verossimilhança foram interpretados segundo quadro abaixo:

**Quadro 4:** Interpretação dos valores de verossimilhança de Jaeschke et al, 1994:

LR +	LR -	INTERPRETAÇÃO
>10	<0,1	Alteram conclusivamente a probabilidade
5-10	0,1-0,2	Alteram moderadamente a probabilidade
2-5	0,2-0,5	Alteração pouca, mas algumas vezes importante na probabilidade
1-2	0.5-1	Alteração mínima, raramente importante na probabilidade

**Odds ratio diagnóstico (OR):**  $\frac{a/c}{b/d}$

Sumariza a associação entre o TR ou VDRL e o padrão de referência (chance de doença caso teste positivo).

## 6. RESULTADOS:

## 6.1: Validação do teste rápido Dual Path Platform (DPP®) Sífilis em pacientes obstétricas de maternidades públicas e filantrópicas de Recife, Nordeste do Brasil

### INTRODUÇÃO:

A sífilis gestacional é uma doença alarmante pelo risco de transmissão fetal. Esta depende da duração da exposição fetal no útero e do estágio da sífilis materna, sendo maior nas fases iniciais da doença<sup>1</sup>. Medidas simples, como diagnóstico e tratamento precoce da gestante são eficazes na prevenção da sífilis congênita<sup>2,3</sup>.

O diagnóstico materno geralmente é sorológico. Porém em localidades com recursos limitados, exames laboratoriais e consultas de retorno nem sempre são facilmente acessíveis. Em contrapartida, os testes rápidos para sífilis (TRs) fornecem resultados em até 30 minutos e são de simples realização e leitura, sem necessidade de laboratório<sup>4</sup>. Quando realizados na primeira consulta de pré-natal, possibilitam resultado e tratamento neste mesmo momento, sendo úteis nestas localidades<sup>3,4,5</sup>. Em 2003 a WHO-SDi (World Health Organization-*Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative*) validou seis TRs, todos com boa performance<sup>6</sup>. Lançou então em 2006 o guia “The use of Rapid Syphilis Tests”<sup>4</sup> para grupos de risco, incluindo gestantes. Desde então vários estudos surgiram sobre o uso dos TRs para sífilis em gestantes de risco, com resultados promissores. No Brasil, os TRs para sífilis foram introduzidos no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2011<sup>7</sup>. Atualmente dois testes são distribuídos no SUS, sendo um deles o Dual Path Platform (DPP®) Sífilis da Bio-Manguinhos, empresa vinculada ao Ministério da Saúde. Este teste é oriundo da transferência de tecnologia do DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay da norte-americana Chembio Diagnostic Systems.

A plataforma DPP é imunocromatográfica e pode agregar até 5 linhas de testes em um único cassete, apresentando ainda ampliação de sensibilidade em relação a ensaios convencionais de “Lateral Flow”<sup>8</sup>. O teste brasileiro é treponêmico e o americano treponêmico e não treponêmico. Não foram encontrados na literatura pesquisada artigos publicados sobre o teste brasileiro. Foram encontrados artigos avaliando sensibilidade, especificidade e concordância positiva/negativa do teste americano<sup>9,10,11,12,13,14</sup>, nenhum deles

em pacientes obstétricas. Foi encontrado apenas um estudo com o teste americano em pacientes obstétricas, que avaliou custo-efetividade do exame<sup>15</sup>.

Sendo assim, o presente estudo foi o pioneiro com o teste brasileiro e o primeiro no mundo a avaliar a performance do DPP para sífilis em pacientes obstétricas. Foi realizada uma validação do DPP® Sífilis em pacientes obstétricas internadas em maternidades públicas e filantrópicas do Recife, região de alta prevalência de sífilis gestacional. Foram determinados: sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razão de verossimilhança e “*odds ratio*” diagnóstico do teste em relação ao padrão de referência da pesquisa para o diagnóstico da sífilis.

## MÉTODOS:

### Caracterização da área do estudo:

Recife, capital de Pernambuco, Nordeste do Brasil, é a segunda capital do país com maior incidência de sífilis congênita, com cerca de 22,5 casos por 1000 nascidos vivos (3,5 vezes acima da média nacional). A taxa de detecção da doença gestacional é de 7,5 casos por 1000 nascidos vivos (1,4 vezes abaixo da média nacional), segundo dados de 2015<sup>7</sup>. Esses dados evidenciam a baixa taxa de diagnóstico gestacional em relação a de notificação de sífilis congênita. Durante o estudo, Recife possuía 8 maternidades que atendiam exclusivamente ao SUS, sendo 1 filantrópica e 7 públicas.

Segundo dados do nosso Grupo de estudo em Sífilis (Syphilis Research Group: SYRG), das mulheres que participaram do estudo, 10% não tinham realizado pré-natal e foram raras as que realizaram TR para sífilis na gestação. Das que realizaram pré-natal, 23,9% não tinham registro de VDRL no cartão de pré-natal. Das que iniciaram pré-natal no primeiro trimestre, 20% também não tinham registro de VDRL no cartão de pré-natal. Das que fizeram o VDRL, 60% receberam o resultado após 30 dias e entre as que tiveram diagnóstico no pré-natal apenas 26% trataram adequadamente a doença<sup>16</sup>. Estes dados evidenciam a dificuldade de diagnóstico e tratamento da sífilis gestacional em tempo hábil quando baseados em exames laboratoriais como o VDRL, situação comum em localidades com recursos limitados.

### Desenho do estudo e cálculo amostral:

Trata-se de um estudo de validação fase III de Sackett, onde todas as participantes realizaram o padrão de referência e o teste a ser validado. Para o cálculo amostral considerou-

se a sensibilidade de 91,6% e a especificidade de 93,8% da linha treponêmica do DPP® americano comparado ao TPPA<sup>17</sup>. Foram utilizadas as tabelas de Flahault<sup>18</sup> para definir o tamanho da amostra, assumindo um erro de 5% para mais ou para menos. Estimou-se uma amostra com 438 mulheres padrão de referência positivo e 334 padrão de referência negativo.

### **Coleta de dados:** (figura 1)

A coleta se deu diariamente, de outubro de 2013 a fevereiro de 2015 em 7 maternidades públicas e filantrópicas do Recife. A população do estudo incluiu pacientes obstétricas internadas. A seleção foi pelo “*Veneral Disease Research Laboartory*” (VDRL) realizado rotineiramente pela maternidade, que não fez parte do padrão de referência. Ingressaram as pacientes internadas com VDRL positivo, e uma a duas com VDRL negativo internadas imediatamente após. Duas maternidades realizavam triagem para sífilis com TR diverso do DPP® em soro, ao invés de VDRL. Nestes serviços foi realizado o VDRL nas pacientes internadas com TR positivo e em uma a duas com TR negativo internadas imediatamente após, mantendo-se o ingresso na pesquisa pelo VDRL.

Foram excluídas as pacientes que não tinham condições clínicas de responder ao formulário e as anteriormente entrevistadas pela pesquisa. As selecionadas foram convidadas a participar do projeto, obtendo-se das que aceitaram o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e respostas ao formulário da pesquisa. As maternidades colhiam rotineiramente das pacientes internadas 4 a 5 ml de sangue em tubo com gel separador, que era centrifugado, obtendo-se o soro para a realização da triagem para sífilis no próprio serviço. Para as participantes do estudo, foram obtidos deste mesmo tubo cerca de 2 ml de soro para realização dos testes da pesquisa. Essas amostras permaneciam sob refrigeração na própria maternidade até serem recolhidas pelo transporte da pesquisa.

As amostras de soro foram transportadas em caixa térmica refrigerada até o laboratório de referência da pesquisa, onde foram congeladas em freezer a -20°C para realização posterior das sorologias da pesquisa (padrão de referência e teste a ser validado).

### **Exames laboratoriais:**

O VDRL foi realizado em soro nas maternidades, pelos respectivos laboratórios, com kits e técnica conforme rotina de cada serviço.

Os exames realizados pela pesquisa (teste a ser validado e testes do padrão de referência) foram executados no laboratório de referência, em soro descongelado à temperatura ambiente e segundo instruções dos fabricantes. Resultados inválidos ou

duvidosos foram repetidos. Todos os testes, exceto o de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescente (FTA-ABS), foram lidos sem instrumental óptico. Os examinadores eram cegos quanto ao resultado do VDRL da maternidade e testes da pesquisa anteriormente realizados.

Padrão de referência: todas as pacientes realizaram o teste imunoenzimático (ELISA) e o teste de hemaglutinação do *T. pallidum* (TPHA) e nas com discordância entre estes dois testes, realizou-se também o FTA-ABS. Foram consideradas padrão de referência positivo as pacientes com dois testes positivos e padrão de referência negativo as com dois testes negativos (figura 1).

Escolha do padrão de referência: o ELISA possui elevada sensibilidade em todas as fases da infecção<sup>3,19</sup>. O TPHA é de mais fácil realização que o FTA-ABS, com sensibilidade e especificidade comparáveis ou maior que este<sup>3,20</sup>. O FTA-ABS é subjetivo e complexo na realização, sendo indicado quando testes treponêmicos diferentes apresentam resultados divergentes em um mesmo paciente<sup>3,20</sup>.

➤ Exames do padrão de referência para sífilis da pesquisa:

- O Sífilis Elisa recombinante v.4.0 (Wiener Lab Group, Rosario, Argentina): possui sensibilidade de 100% e especificidade de 99,85% segundo fabricante. Os anticorpos específicos IgG do soro se ligam aos antígenos *T. pallidum* recombinantes (p15, p17 e p47). A anti-IgG humana marcada se liga aos complexos antígeno-anticorpo, desenvolvendo cor azul clara com a tetrametilbenzidina com peróxido de hidrogênio (amostra reativa), que fica amarela com o ácido sulfúrico. Toda amostra reativa foi repetida em duplicata, confirmando-se a positividade quando ambas fossem reativas. Foram consideradas negativas as amostras que não apresentaram coloração mais forte que os controles negativos.
- TPHA (bioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brasil): possui 100% de sensibilidade e 99,7% de especificidade, segundo fabricante. As hemácias de aves sensibilizadas com antígenos do *T. pallidum* purificados aglutinam com anticorpos específicos IgM e IgG do soro nas cavidades da placa de microtitulação. Reação negativa: formação de um botão no fundo da cavidade. Reação positiva: formação de um tapete no fundo da cavidade, às vezes com bordas irregulares. Reação Intermediária: formação de um pequeno depósito no fundo da cavidade, com tapete pouco nítido (considerada positividade discreta).
- O FTA-ABS (bioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brasil): possui 100% de sensibilidade e especificidade, segundo fabricante. O treponema de Reiter bloqueia anticorpos não específicos do soro, enquanto os específicos IgG se ligam ao antígeno

do *T. pallidum* da lâmina. A antigamaglobulina marcada revela os anticorpos. A leitura foi feita com microscópio de fluorescência. Reação negativa: ausência de fluorescência amarelo-esverdeada no espiroqueta. Reação positiva: presença de fluorescência amarelo-esverdeada no espiroqueta.

➤ Teste a ser validado pela pesquisa:

- DPP® Sífilis (Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil): é um teste rápido imunocromatográfico treponêmico com sensibilidade de 98,3% e especificidade de 98%, segundo fabricante<sup>8</sup>. Possui antígeno recombinante GST-p17 do *T. pallidum* ligado a uma membrana (fase sólida) e a um conjugado de proteína A com partículas de ouro coloidal (Ag + ptnA), que detecta anticorpos específicos no soro<sup>8,21</sup>. A amostra de soro com tampão de eluição foi adicionada ao poço 1 e o tampão de corrida ao poço 2, com ligação dos anticorpos aos antígenos na área T de leitura. Teste positivo: presença de linha (roxa/rosa) na área T. Teste negativo: ausência de linha (roxa/rosa) na área T. A presença da linha controle (C) demonstrava adequado funcionamento do teste.

### Questões éticas:

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE-07353712.0.0000.5208). Foi obtido financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processos 478837/2012-7 e 308818/2013-0) e da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) (Processo APQ 0025- 400/13). Os kits DPP® Sífilis foram doados pelo Programa Estadual de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) / Aids da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.

### Análise estatística:

Foi utilizada planilha excel para formação e gerenciamento do banco de dados. Os resultados foram analisados em tabela 2x2 no programa OpenEpi versão 3.01 (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram analisados e interpretados: valores preditivos, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e “odds ratio diagnóstico” do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência. Os valores preditivos foram corrigidos pela prevalência real de sífilis na população do estudo. Para interpretação dos valores de verossimilhança, utilizou-se a tabelas de Jaeschke et al de 1994<sup>22</sup>.

## RESULTADOS:

Ingressaram no estudo 1441 pacientes e foram perdidas 213 amostras (14,8%): 152 por hemólise, 3 por contaminação por fungo e 58 por material insuficiente. Foram analisadas 1228 amostras com características descritas na tabela 1.

Nas 1228 amostras, o DPP® Sífilis apresentou em relação ao padrão de referência (PR): sensibilidade de 92,9% (IC 95% 90,2-95), especificidade de 99,2% (IC 95% 98-99,6), razão de verossimilhança positiva de 120 (IC 95% 86,6-166,5), razão de verossimilhança negativa de 0,07 (IC 95% 0,067-0,076) e “*odds ratio*” diagnóstico de 1686 (IC 95% 699,4-1686) (tabela 2).

Nas amostras PR positivo / VDRL negativo, a sensibilidade do DPP® Sífilis foi estatisticamente bem inferior à das amostras PR positivo / VDRL positivo (“sífilis ativa”) com altas e baixas titulações. As sensibilidades nos três grupos foram: 39,02% (IC 95% 25,66-54,27), 97,14% (IC 95% 93,49-98,77) e 99,07% (IC 95% 96,66-99,74), respectivamente. Quanto à especificidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos (tabela 3).

Como a coleta foi feita pelo VDRL, com uma a duas pacientes VDRL negativo para cada positiva, o cálculo dos valores preditivos foi corrigido pela prevalência real de sífilis encontrada na população do estudo. De outubro a dezembro de 2013 foram internadas 5185 pacientes obstétricas nas maternidades participantes, 123 destas foram padrão de referência positivo, obtendo-se uma prevalência de sífilis de 2,37%. O DPP® sífilis apresentou um valor preditivo positivo de 73,86% (IC 95% 70,1-77,3) e um valor preditivo negativo de 99,83 % (IC 95% 99,76-99,88), em relação ao PR.

## DISCUSSÃO:

O DPP® Sífilis apresentou bom valor preditivo positivo e excelentes especificidade, razão de verossimilhança, valor preditivo negativo e “*odds ratio*” diagnóstico em relação ao padrão de referência, porém com sensibilidade significativamente mais alta entre os pacientes com sífilis (PR+) e VDRL positivo (“sífilis ativa”) que entre os pacientes com sífilis (PR+) e VDRL negativo.

Nas 1228 amostras do estudo, a sensibilidade do DPP® Sífilis foi de 92,9%, compatível com os valores de 89,8-97,3% da linha treponêmica do DPP americano em oito

dos nove estudos encontrados na literatura pesquisada<sup>10,11,12,14,17</sup>. Estas pesquisas foram realizadas em amostras com altas prevalências de sífilis ativa, porém não avaliaram a influência da prevalência de sífilis ativa das amostras estudadas sobre a sensibilidade da linha treponêmica do teste.

O presente estudo evidenciou uma relação direta entre a prevalência de sífilis ativa e a sensibilidade do DPP® Sífilis. Entre as pacientes PR positivas, a sensibilidade foi significativamente menor nas amostras VDRL negativas (39,02%, IC 95% 25,26-54,27) em relação às positivas com titulação < 1:8 (97,14%, IC 95% 93,49-98,77) e  $\geq$ 1:8 (99,07%, IC 95% 96,66-99,74). Este achado também foi encontrado em dois estudos com a linha treponêmica do teste americano. Entre os pacientes com teste treponêmico positivo, Causer também encontrou uma sensibilidade do DPP americano significativamente inferior (77,3%) no grupo com teste treponêmico positivo e Rapid Plasma Reagin (RPR) negativo em relação aos grupos com teste treponêmico positivo e RPR positivo <1:8 (93,4%) e  $\geq$ 1:8 (95,3%)<sup>11</sup>. Este estudo teve uma casuística robusta. O estudo de Hess também evidenciou uma baixa sensibilidade do DPP americano em amostras TPPA positivo com baixa prevalência de RPR positivo (52,7% de sensibilidade). Porém quando ele avaliou a sensibilidade do teste entre as amostras TPPA e RPR positivas e TPPA e RPR positivas com titulação  $\geq$ 1:8, a sensibilidade aumentou para 79% e 90% respectivamente, entretanto sem diferença estatisticamente significativa entre os três grupos<sup>13</sup>. Este estudo teve uma casuística bem inferior a presente pesquisa e a pesquisa de Causer.

A prevalência real de sífilis na população estudada foi de 2,37%. Para se alcançar as 438 amostras calculadas para o padrão de referência positivo, deveriam ser triadas nas maternidades cerca de 18.000 pacientes pelo padrão de referência e pelo DPP® Sífilis, inviabilizando o estudo. A seleção nas maternidades pelo VDRL do internamento permitiu que se alcançasse este N de 438 realizando-se os exames da pesquisa em apenas 1228 pacientes, porém não refletiu a prevalência real de sífilis ativa da população estudada. Portanto, a sensibilidade de 92,9% encontrada nas 1228 pacientes foi superestimada, situando-se a real entre 39,02% e 99,07%.

O presente estudo encontrou entre as 1228 pacientes uma elevada especificidade do DPP® Sífilis, de 99,2%, compatível com os valores de 98,3 a 99,6% encontrados nos estudos da linha treponêmica do teste americano em comparação ao TPPA ou imunoenaios<sup>10,11,12,14</sup>. Entre as amostras PR positivas, não houve diferença estatisticamente significativa na especificidade entre as amostras VDRL negativo, VDRL positivo < 1:8 e VDRL positivo  $\geq$  1:8, sugerindo não haver influência da prevalência de sífilis ativa sobre a especificidade do

DPP. O estudo de Causer<sup>11</sup> não avaliou esta influência e o de Hess<sup>13</sup>, assim como o presente estudo, também não evidenciou influência da prevalência de sífilis ativa sobre a especificidade do DPP, porém o estudo de Hess teve uma casuística pequena.

Embora não se tenha encontrado na literatura pesquisada artigos sobre razão de verossimilhança e “odds ratio” diagnóstico de testes rápidos, é possível dizer, de acordo com os valores encontrados no presente estudo, que há um aumento conclusivo na probabilidade de doença, caso o teste seja positivo; e uma redução conclusiva na probabilidade de doença, caso o teste seja negativo; além de uma altíssima chance de doença, caso o teste seja positivo.

Não foram encontrados estudos avaliando valores preditivos do DPP. O presente estudo evidenciou um valor preditivo positivo de 73,86% do DPP® sífilis. Valores mais altos, de 95 a 100%, foram encontrados em estudos de TRs em prevalências de sífilis mais altas, de 6,3-15%, e com grande percentagem de pacientes com doença ativa<sup>23,24,25</sup>. O valor preditivo negativo no presente estudo foi de 99,83%, ligeiramente mais alto que os valores de 91-99,5% encontrados na literatura, devido a menor prevalência de sífilis do presente estudo<sup>23,24,25</sup>.

O fato do DPP® Sífilis ter apresentado sensibilidade reduzida em populações com baixa prevalência de sífilis com teste não treponêmico negativo não inviabiliza a princípio o seu uso, pois os TRs são indicados em localidades de recursos limitados, com dificuldade de seguimento pré-natal, de acesso a exames laboratoriais e com altas prevalências de “sífilis ativa”. Nestas localidades, os testes rápidos foram a estratégia com o maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e a maior redução de desfechos desfavoráveis ao conceito<sup>15,23,26,27,28,29</sup>, quando comparada às estratégias convencionais (teste não treponêmico isolado ou associado a treponêmico).

O presente estudo é de fundamental importância devido à ausência de artigos publicados na literatura pesquisada sobre o DPP® Sífilis Bio-Manguinhos e a escassez de artigos publicados sobre o teste americano em pacientes obstétricas, sendo encontrado apenas um artigo de custo-efetividade do DPP americano nesta população<sup>15</sup>. Além disso, a plataforma DPP® permite a agregação de até 5 diferentes linhas de testagem em um mesmo exame, podendo esta ser utilizada como teste rápido multiplex em gestantes de localidades com recursos limitados. São necessários mais estudos com o DPP® em pacientes obstétricas de diferentes localidades, selecionadas pelo padrão de referência, para que se possa definir a partir de que prevalência de sífilis ativa na população o teste pode ser usado com boa performance diagnóstica. É preciso também definir se realmente a prevalência de sífilis ativa não tem influência sobre a especificidade do teste.

**REFERÊNCIAS:**

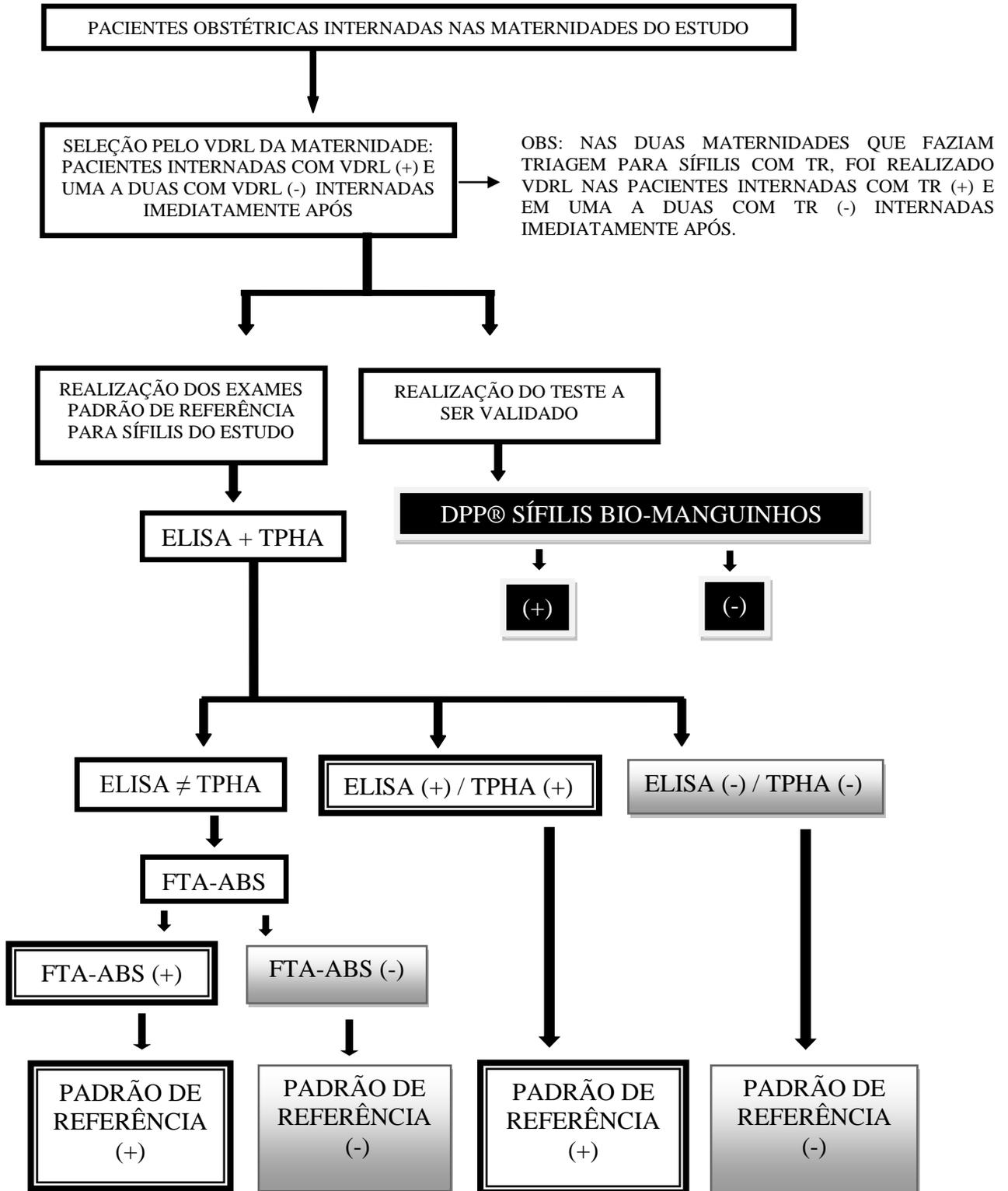
1. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ* 2004, 82 (6): 433-8
2. Rodrigues CS, Guimarães, MDC, Grupo nacional de estudo sobre sífilis congênita. Positividade para sífilis em puérperas: ainda um desafio para o Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16: 168-75.
3. Organização mundial de saúde (OMS). Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para acção. 2008. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/4/9789248595851\\_por.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/4/9789248595851_por.pdf). Acessado em 17 janeiro, 2017.
4. World Health Organization (WHO). The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI). UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). The use of Rapid Syphilis Tests. World Health Organization, Geneva 2006.
5. Revollo R, Tinajeros F, Hilari C, García SG, Zegarra L, Díaz-Olavarrieta C, et al. Sífilis materna y congênita em quatro províncias de Bolivia. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 422-8.
6. World Health Organization (WHO). The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI). UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics: results from 8 SDI Sites. World Health Organization, Geneva 2003.
7. Brasil. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico-Sífilis 2016. Ano IV nº 1. Ministério da Saúde, Brasília
8. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SUVISA). Capacitação para Teste rápido DPP® HIV-1/2 – Bio-Manguinhos / TR DPP® Sífilis. Disponível em: [http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia\\_epidemiologica/doencas\\_transmissiveis/arquivo/2013/09/10/Capacita%C3%A7%C3%A3oTR.TesteR%C3%A1pidoS%C3%ADfilis.pdf](http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/doencas_transmissiveis/arquivo/2013/09/10/Capacita%C3%A7%C3%A3oTR.TesteR%C3%A1pidoS%C3%ADfilis.pdf) Acessado em 26 Novembro, 2016
9. Castro AR, Esfandiari J, Kumar S, Ashton M, Kikkert SE, Park MM, et al. Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *Jorn Clin Microbiol* 2010-1; 48: 4615-19.

10. Castro AR, Mody HC, Parab SY, Patel MT, Kikkert SE, Park MM, et al. An immunofiltration device for the simultaneous detection of non-treponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 532-6
11. Causer LM, Kaldor JM, Fairley CK, Donovan B, Karapanagiotidis T, Leslie DE, et al. A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. *PLoS One*. 2014 Mar 11;9:e91504. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950184/pdf/pone.0091504.pdf>. Acessado em 17 Janeiro, 2007.
12. Yin YP, Chen XS, Wei WH, Gong KL, Cao WL, Yong G, et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 659 - 665.
13. Hess KL, Fisher DG, Reynolds GL. Sensitivity and specificity of point-of-care rapid combination syphilis-HIV-HCV tests. *PLoS One* 2014; 9: e112190. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223032/pdf/pone.0112190.pdf>. Acessado em 17 Janeiro, 2017.
14. Guinard J, Prazuck T, Péré H, Poirier C, LeGoff J, Boedec E, et al. Usefulness in clinical practice of a point-of-care rapid test for simultaneous detection of nontreponemal and *Treponema pallidum*-specific antibodies in patients suffering from documented syphilis. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 944-50.
15. Owusu-Edusei K, Jr, Gift T, Ballard R. Cost-effectiveness of a dual non-treponemal/treponemal syphilis point-of-care test to prevent adverse pregnancy outcomes in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 997–1003.
16. Macêdo, CM. Sífilis gestacional: fatores de risco sociodemográficos, comportamentais e assistenciais. Tese. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2015. Disponível em: [https://www.ufpe.br/posca/images/documentos/teses\\_e\\_cisertacoes/DO\\_6/vilma%20macedo.pdf](https://www.ufpe.br/posca/images/documentos/teses_e_cisertacoes/DO_6/vilma%20macedo.pdf). Acessado em 12 março, 2017.
17. Ballard RC, Castro A, Kumar S, Cells C, Esfandiari J. Development and Evaluation of an Immunochromatographic Device for the Simultaneous Detection of Non-treponemal and Treponemal Antibodies in Patients with Syphilis. Poster apresentado no 18th Society for Sexually Transmitted Disease Research (ISSTD) Congress. London, England, 2009.
18. Flahault A, Cadilhaca M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *Journ Clin Epidemiol* 2005; 58: 859–62.

19. Young H, Aktas G, Moyes A. Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 288-91.
20. Lautenschlager, S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 1058-75.
21. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos). Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Manual de treinamento para TR DPP® Sífilis. Ensaio qualitativo para detecção de anticorpos específicos para *treponema pallidum* em amostras de sangue total, soro e plasma. Disponível em: [http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual\\_sifilis\\_novo\\_pdf\\_25014.pdf](http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual_sifilis_novo_pdf_25014.pdf). Acessado em 23 Dezembro, 2016.
22. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature - III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994, 271:703-7.
23. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, Blanco AJ, Floriano F, Sairosse J, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic tests and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 97-104.
24. Benzaken AS, Sabido M, Galban EG, Pedroza V, Vasquez F, Araújo A, et al. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 297-302.
25. Bergman J, Gratrix J, Plitt S, Fenton J, Archibald C, Wong T, Singh AE. Feasibility and field performance of a simultaneous Syphilis and HIV point-of-care test based screening strategy in at risk populations in Edmonton, Canada. *AIDS Res Treat* 2013; ID 819593: 1-8.
26. Rydzak CE, Goldie SJ. Cost-effectiveness of rapid point-of-care prenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 775-84.
27. Bronzan RN, Mwesigwa-Kayongo DC, Narkunas D, Schmid GP, Neilsen GA, Ballard RC, et al. Onsite rapid antenatal syphilis screening with an immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 55-60
28. Tucker JD, Bu J, Brown LB, Yin YP, Chen XS, Cohen MS. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 381-6.

29. Jafari Y, Peeling RW, Shivkumar S, Claessens C, Joseph L, Pai NP. Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54695.

Figura 1: algoritmo da pesquisa



**Tabela 1.** Características das amostras estudadas.

Variáveis	N	%
<b>Total de amostras do estudo</b>	1228	100
<b>Resultados do VDRL realizado na maternidade:</b>		
VDRL negativo	765	62,3
VDRL positivo	463	37,7
VDRL positivo <1:8 (baixas titulações)	215	17,5
VDRL positivo ≥ 1:8 (altas titulações)	225	18,3
VDRL positivo sem titulação	23	1,9
<b>Resultados do padrão de referência realizado pela pesquisa</b>		
Padrão de referência negativo	775	63,1
ELISA e TPHA negativos	690	56,2
ELISA e TPHA discordantes com FTA-ABS (-)	85	6,9
Padrão de referência positivo	453	36,9
ELISA e TPHA positivos	326	26,5
ELISA e TPHA discordantes com FTA-ABS (+)	127	10,3
<b>Resultados do DPP® Sífilis realizado pela pesquisa</b>		
DPP® Sífilis negativo	801	65,2
DPP® Sífilis positivo	427	34,8

**Tabela 2.** Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e “odds ratio” diagnóstico do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência nas 1228 amostras do estudo.

	PR		Sensibilidade (%) (IC 95%)	Especificidade (%) (IC 95%)	Razão de verossimilhança (IC 95%)	Odds ratio diagnóstico (IC 95%)
	Positivo N=453	Negativo N=775				
<b>DPP® SÍFILIS (+)</b>	421	6	92,9 (90,2-95)	99,2 (98,3-99,6)	Positiva: 120 (86,6-166,5)	1686 (699,4-4065)
<b>DPP® SÍFILIS (-)</b>	32	769			Negativa: 0,7 (0,067-0,076)	

PR: Padrão de referência: TPHA + ELISA em todas as pacientes e FTA-ABS nas que apresentarem discordância entre os dois testes.

IC calculado pelos pontos de Wilson.

**Tabela 3.** Sensibilidade do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência por reatividade e titulação do VDRL.

	VDRL NEGATIVO		VDRL POSITIVO < 1:8		VDRL POSITIVO ≥ 1:8	
	PR (+)	PR (-)	PR (+)	PR (-)	PR (+)	PR (-)
<b>DPP® SÍFILIS (+)</b>	16	2	170	5	212	0
<b>DPP® SÍFILIS (-)</b>	25	722	5	35	2	11
<b>SENSIBILIDADE (%) (IC 95%)</b>	39,02 (25,26-54,27)		97,14 (93,49-98,77)		99,07 (96,66-99,74)	
<b>ESPECIFICIDADE (%) (IC 95%)</b>	99,04 (98,03, 99,53)		87,5 (93,49, 98,77)		100 (74,12-100)	

IC calculado pelos pontos de Wilson.

PR (padrão de referência): TPHA + ELISA em todas as pacientes e FTA-ABS nas que apresentarem discordância entre os dois testes.

## 6.2: Desafios na triagem de sífilis obstétrica no Brasil: “*Venereal Disease Research Laboratory*” (VDRL) ou teste rápido?

### INTRODUÇÃO:

Historicamente a triagem da sífilis era realizada com testes não treponêmicos, devido a alta sensibilidade, baixo custo e fácil execução<sup>1,2,3</sup>. Porém, podem apresentar alta percentagem de falso-negativos e baixa reprodutibilidade<sup>4,5,6,7,8</sup>. Além disso, demandam laboratório e consulta de retorno, nem sempre fácil e rapidamente acessíveis em localidades com recursos limitados, situação comum no Brasil.

Os testes rápidos (TRs) treponêmicos são uma boa opção de triagem nestas localidades, onde falta e atrasos de diagnóstico pré-natal colaboram para elevadas taxas de sífilis congênita<sup>9</sup>. São de fácil execução e leitura, não necessitam de laboratório, e podem ser realizados na primeira consulta de pré-natal, permitindo diagnóstico e tratamento neste mesmo momento<sup>2,10,11,12,13</sup>. Em 2003 a WHO-SDi (World Health Organization- *Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative*) validou seis TRs, todos com sensibilidade média de 84,5 a 97,7%<sup>14</sup>. Lançou então em 2006 o guia “The use of Rapid Syphilis Tests”<sup>15</sup> para grupos de risco, incluindo gestantes. Desde então vários estudos surgiram sobre o uso dos TRs para sífilis em gestantes de risco, com resultados promissores<sup>16,17,18,19,20,21</sup>.

No Brasil, desde 2011 o Ministério da Saúde introduziu os TRs para sífilis no Sistema Único de Saúde (SUS), orientando inclusive a sua utilização como teste único em situações especiais<sup>22,23</sup>. No entanto, há liberdade de escolha do modelo de testagem, sendo possível que o “*Venereal Disease Research Laboratory*” (VDRL) ainda permaneça como o exame de triagem mais realizado no país, ou que os TRs não estejam sendo utilizados adequadamente, mantendo-se baixo o percentual de diagnóstico de sífilis gestacional no pré-natal<sup>9</sup>.

Este estudo teve como objetivo comparar as performances entre o VDRL e o TR Dual Path Platform (DPP®) Sífilis como triagem em pacientes obstétricas internadas em maternidades públicas e filantrópicas de Recife-PE. Em cada maternidade foi determinada a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e “*odds ratio*” diagnóstico do VDRL e do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência da pesquisa para o diagnóstico da sífilis. Foi realizada também uma análise crítica do uso dos dois testes frente ao cenário brasileiro atual da doença gestacional e congênita.

## **METODOLOGIA:**

### **Coleta de dados:** (figura 1)

Trata-se de um estudo onde foi comparada a performance do VDRL com a do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência, em cada maternidade participante.

A coleta se deu diariamente, de outubro de 2013 a fevereiro de 2015, em sete maternidades de Recife-Pernambuco que atendem exclusivamente ao SUS. A população do estudo incluiu pacientes obstétricas internadas e a seleção se deu pelo VDRL realizado rotineiramente no internamento. Ingressaram todas as pacientes internadas com VDRL positivo e uma a duas com VDRL negativo internadas imediatamente após. Em duas maternidades, a triagem para sífilis era realizada com TR em soro diferente do DPP® Sífilis, e não VDRL. Nestas, foi realizado VDRL em todas as pacientes internadas com TR positivo e em uma a duas com TR negativo internadas imediatamente após, mantendo-se o ingresso na pesquisa pelo resultado do VDRL.

Foram excluídas as pacientes que não tinham condições clínicas de responder ao formulário e as entrevistadas anteriormente pela pesquisa.

As selecionadas foram convidadas a participar do projeto e as que aceitaram assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e responderam ao formulário da pesquisa. De todas as pacientes internadas era colhido rotineiramente pelo serviço 4 a 5 ml de sangue em tubo com gel separador, que era centrifugado, obtendo-se o soro para realização da triagem para sífilis. Para as participantes do estudo, foi obtido deste mesmo tubo cerca de 2 ml de soro para a realização dos testes da pesquisa. Estas amostras permaneciam sob refrigeração na maternidade até serem recolhidas pelo transporte da pesquisa.

As amostras de soro foram transportadas até o laboratório de referência da pesquisa em caixas térmicas refrigeradas, onde foram congeladas a  $-20^{\circ}$  C para futura realização das sorologias da pesquisa (TR e exames do padrão de referência).

### **Realização e interpretação dos testes:**

Todas as participantes realizaram:

- VDRL na maternidade: em soro; com kits, examinadores e rotina de cada serviço.
- Testes da pesquisa: TR DPP® Sífilis e testes do padrão de referência. Realizados manualmente, no laboratório de referência da pesquisa, em soro descongelado à temperatura ambiente e segundo instruções dos fabricantes. Todos os testes, exceto o de absorção de anticorpos treponêmico fluorescente (FTA-ABS), foram lidos sem

instrumental óptico. Os examinadores eram cegos quanto ao resultado do VDRL realizado na maternidade e testes da pesquisa anteriormente realizados.

- ✓ O TR DPP® Sífilis (Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil): é um teste treponêmico imunocromatográfico com sensibilidade de 98,3% e especificidade de 98-98,8%, segundo fabricante<sup>24</sup>. Possui antígeno recombinante GST-p17 do *T. pallidum* ligado a uma membrana e a um conjugado de proteína A com partículas de ouro coloidal na área de leitura T<sup>24,25,26</sup>, identificando anticorpos específicos no soro. A amostra de soro com tampão de eluição foi adicionada ao poço 1 e o tampão de corrida ao poço 2. Teste Positivo: presença de linha roxa/rosa na área T de leitura. Teste negativo: ausência de linha roxa/rosa na área T. A presença da linha controle (C) demonstrava adequado funcionamento do teste.
- ✓ Padrão de referência para sífilis da pesquisa: composto pelo Teste de Hemaglutinação do *T. pallidum* (TPHA) e pelo teste imunoenzimático (ELISA). Quando havia discordância entre esses dois testes, realizava-se também o FTA-ABS. Padrão de referência positivo: paciente com dois dos testes do padrão de referência positivos. Padrão de referência negativo: paciente com dois dos testes do padrão de referência negativos (figura 1).
  - TPHA (bioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brasil): possui 100% de sensibilidade e 99,7% de especificidade, segundo fabricante. A suspensão de hemácias de aves sensibilizados com antígenos do *T. pallidum* purificados, aglutina com anticorpos específicos IgM e IgG do soro nas nas cavidades da placa de microtitulação. Reação negativa: formação de um botão no fundo da cavidade. Reação positiva: formação de um tapete no fundo da cavidade, às vezes com bordas irregulares. Reação Intermediária: formação de um pequeno depósito no fundo da cavidade, com tapete pouco nítido (considerada positividade discreta).
  - Sífilis Elisa recombinante v.4.0 (Wiener Lab Group, Rosario, Argentina): possui sensibilidade de 100% e especificidade de 99,85%, segundo fabricante. Os anticorpos específicos IgG do soro se ligam aos antígenos recombinantes do *T. pallidum* (p15, p17 e p47) do teste. A anti-IgG humana com peroxidase se liga ao complexo antígeno-anticorpo, sendo revelados pela tetrametilbenzidina com peróxido de hidrogênio. Teste positivo: amostra na cor azul clara que ficava amarela ao se acrescentar o ácido sulfúrico. Toda amostra positiva foi repetida em duplicata, confirmando-se a positividade quando ambas fossem reativas. Teste negativo: amostra não apresentava coloração mais forte que os controles negativos.

- O FTA-ABS (bioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brasil): possui 100% de sensibilidade e especificidade, segundo fabricante. O treponema de Reiter do teste bloqueia anticorpos não específicos do soro, enquanto os específicos IgG se ligam ao antígeno da lâmina e são revelados pela antigamaglobulina marcada. A leitura é feita em microscópio de fluorescência. Reação negativa: ausência de fluorescência amarelo-esverdeada no espiroqueta. Geralmente não se observa o espiroqueta ou vê-se muito tenuamente. Reação positiva: presença de fluorescência amarelo-esverdeada no espiroqueta. Comparava-se sempre a reação com os controles positivo e negativo.

### **Análise estatística dos resultados:**

Foi utilizada planilha excel para formação e gerenciamento do banco de dados. Os resultados foram analisados em tabela 2x2 no programa OpenEpi versão 3.01 com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram analisados os parâmetros de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança e “odds ratio” diagnóstico do DPP® Sífilis e do VDRL em relação ao padrão de referência, em cada maternidade do estudo. Para interpretação dos valores de verossimilhança, utilizou-se a tabela de Jaeschke et al, 1994<sup>27</sup>.

### **Questões éticas:**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, CAAE-07353712.0.0000.5208. Recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processos 478837/2012-7 e 308818/2013-0) e da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) (Processo APQ N° 0025- 400/13). Os kits DPP® Sífilis foram doados pelo Programa Estadual de Infecções sexualmente transmissíveis (IST)/AIDS da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.

### **RESULTADOS:**

Foram incluídas no estudo 1441 pacientes, com 213 amostras perdidas (14,8%): 152 por hemólise, 3 por contaminação por fungo e 58 por amostra insuficiente. Foram analisados então 1228 pacientes.

O TR DPP® Sífilis apresentou em relação ao VDRL maior sensibilidade e melhor razão de verossimilhança negativa nas maternidades 1, 2, 5, 6 e 7 e maior especificidade em todas. Porém só houve diferença estatisticamente significativa na razão de verossimilhança negativa e especificidade na maternidade 7 (tabela 1).

A razão de verossimilhança negativa do VDRL variou de 0,295 a 0,039, evidenciando que a probabilidade de um resultado negativo nos doentes é 70,5 a 96,1 vezes menor que nos não doentes. A do TR variou de 0,188 a 0,019, evidenciando que a probabilidade de um resultado negativo nos doentes é 81,2 a 98,1 vezes menor que nos não doentes (tabela 1).

Em relação à razão de verossimilhança positiva e ao “*odds ratio*” diagnóstico, só foi possível realizar a comparação entre os dois testes nas maternidades 2 e 7. O TR apresentou maiores valores destes parâmetros nos dois serviços, com diferença estatisticamente significativa na maternidade 7 (tabela 2).

A razão de verossimilhança positiva do VDRL variou de 5,95 a 47,6, evidenciando que a probabilidade de um resultado positivo nos doentes é 5,95 a 47,6 vezes maior que nos não doentes. A do TR variou de 57,93 a 107,9, evidenciando que a probabilidade de um resultado positivo nos doentes é 57,93 a 107,9 vezes maior que nos não doentes (tabela 2).

O TR apresentou menor variação de sensibilidade (81,3 a 98,1%) que o VDRL nos sete serviços, sendo o mais baixo valor na maternidade 5, que foi estatisticamente inferior ao da maternidade 2. Os valores de sensibilidade do VDRL variaram de 71,9 a 96,2% nos sete serviços, sendo o mais baixo na maternidade 5, que foi estatisticamente inferior aos das maternidades 2, 3, 6 e 7 (tabela 1).

Entretanto, entre as pacientes padrão de referência positivo (infecção por sífilis), houve uma redução significativa da sensibilidade do TR nas amostras VDRL negativo (“extremos da doença e cicatriz sorológica”) em relação às VDRL positivo (“doença ativa”) nas duas maternidades (2 e 7) em que a mensuração foi possível (tabela 3). Porém não houve diferença entre as amostras VDRL positivo com baixa (<1:8) ou alta ( $\geq$  1:8) titulação (tabela 3).

Com relação a especificidade, também houve menor variação no TR (98,3 a 100%) que no VDRL, sendo o menor valor na maternidade 2, sem diferença estatisticamente significativa deste em relação aos dos outros serviços (tabela 1). O VDRL apresentou variação de especificidade de 84,9 a 98%, com o menor valor na maternidade 7, que foi estatisticamente inferior aos dos serviços 2, 3, 4 e 6 (tabela 1).

## DISCUSSÃO:

Nas maternidades do estudo, o TR DPP® Sífilis apresentou em relação ao VDRL uma melhor performance em geral, na maior parte sem significância estatística. As variações de sensibilidade e especificidade foram mais amplas e com mais diferenças significantes no VDRL que no DPP® Sífilis. O achado de significativa redução da sensibilidade do DPP® Sífilis no grupo com sífilis e VDRL negativo em relação ao grupo com sífilis e VDRL positivo não permite extrapolações conclusivas, devido ao pequeno número de pacientes do primeiro grupo em cada maternidade do estudo (tabela 3). Entre as infectadas, não houve diferença na sensibilidade do TR em relação a presença de alta ou baixa titulação do VDRL (tabela 3).

Não foram encontrados na literatura pesquisada artigos publicados sobre o DPP® Sífilis. Todas as comparações foram realizadas com estudos da linha treponêmica do DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay da Chembio, teste norte-americano com a mesma plataforma e que fez a transferência de tecnologia para a Bio-Manguinhos.

A sensibilidade do VDRL nas maternidades variou de 71,9 a 96,2%, compatível com a literatura, que foi de 70 a 100%<sup>1,2,3</sup>. A do DPP® Sífilis variou menos, de 81,3 a 98,1%. Porém a do DPP americano em populações com alta prevalência de doença ativa variou ainda menos, de 89,8-97,3%<sup>28,29,30,31,32</sup>. Entretanto, o DPP americano parece apresentar melhor sensibilidade em altas prevalências de doença ativa<sup>33,34</sup>. No presente estudo, três maternidades apresentaram sensibilidade abaixo de 89,8%, sendo estas as com os menores percentuais de doença ativa. Mesmo assim, em duas, a sensibilidade ainda foi superior à do VDRL.

Assim como o VDRL<sup>4,5,6,7</sup>, o DPP® americano parece apresentar queda de sensibilidade em situações onde não existe positividade dos testes não treponêmicos, como nos extremos da doença e na cicatriz sorológica<sup>33,34</sup>. Causer e cols<sup>34</sup> encontraram uma sensibilidade significamente menor (77,3%) do teste em pacientes com sífilis (teste treponêmico positivo) e Rapid Plasma Reagin (RPR) negativo em relação aos grupos com sífilis e RPR positivo com alta e baixa titulações (93,4 e 95,3%), sem diferença entre estes dois últimos. Hess e cols<sup>33</sup> também encontraram uma sensibilidade reduzida (52,7%) do teste em pacientes com sífilis (TPPA positivo) e baixa prevalência de RPR positivo, com melhora gradativa da sensibilidade nos grupos com sífilis e RPR positivo e sífilis e RPR com altas titulações (79% e 90% respectivamente), porém sem diferença significativa entre os três grupos. Estes achados impulsionaram a averiguação da ocorrência do fenômeno com o DPP® Sífilis, porém esta foi realizada apenas com fins exploratórios, devido ao pequeno número de

mulheres com sífilis e VDRL negativo nas maternidades do estudo. Porém houve uma boa sensibilidade do DPP® Sífilis entre as pacientes com PR e VDRL positivos, independente da presença de alta ou baixas titulações, sugerindo que o teste é capaz de detectar pacientes com sífilis mesmo que apresentem baixas titulações de testes não treponêmicos, achado também evidenciado por Causer<sup>34</sup>. Os resultados de Causer<sup>34</sup> e Hess<sup>33</sup> não inviabilizam o uso do DPP, uma vez que os TRs são indicados em áreas de recursos limitados, com altas prevalências de doença ativa, sendo esta o foco de diagnóstico e tratamento na prevenção da sífilis congênita.

A especificidade do VDRL variou de 84,9-98%, sendo esta variação mais ampla que a de 98-100% encontrada na literatura<sup>2,6</sup>. A realização do teste em diferentes serviços e rotinas e com kits de diferentes fabricantes pode ter influenciado este resultado. Estes kits devem apresentar uma performance mínima, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o que não implica que sejam idênticas<sup>35,36</sup>. Em contrapartida, a especificidade do DPP® Sífilis sofreu menor variação, de 98,3-100%, compatível com do DPP® americano que foi de 98,3-99,6%<sup>28,29,30,31,32</sup>.

Entretanto, a performance do DPP® Sífilis no presente estudo pode ter sido superestimada pela realização deste em condições de pesquisa. Estudos comparando este com o VDRL em condições iguais de realização são necessários.

Outras causas de resultados equivocados do VDRL, que não foram analisadas neste estudo, devem ser levadas em conta. O efeito prozona<sup>37</sup> e outros erros podem decorrer do não seguimento de protocolo de execução<sup>38</sup>. Além disso, a interpretação é subjetiva e sujeita a falhas, principalmente por examinadores inexperientes e com títulos < 1:8<sup>2,35,38</sup>. A reprodutibilidade também pode ser comprometida. Em estudo anterior do nosso Grupo de Pesquisa em Sífilis (Syphilis Research Group: SYRG) encontrou-se concordância de baixa a regular entre os VDRLs realizados nas maternidades de Maceió e região metropolitana e os realizados pela pesquisa<sup>8</sup>.

Por outro lado, os TRs apresentam execução e leitura bem mais simples e portanto menos sujeitas a falhas. Além disso, diferentemente do VDRL, existe um Programa Brasileiro de Avaliação Externa da Qualidade para Testes Rápidos (AEQ-TR), que permite a verificação nas instituições do desempenho dos testes e dos profissionais que o realizam. Esta verificação deveria ser obrigatória, mas não é.

Outro ponto importante a ser levado em conta, é que em contextos de recursos limitados, o uso de teste rápido foi a estratégia que resultou no maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e na maior redução de sífilis congênita<sup>16,17,18,19,20,21,39</sup>. Estes

resultados ocorreram com o uso do TR e início de tratamento na primeira consulta de pré-natal. Contudo, apesar de terem sido distribuídos mais de cinco milhões de TRs para sífilis no SUS em 2015, apenas 31,5% dos diagnósticos foram no primeiro trimestre, mantendo-se a doença congênita em ascensão<sup>9</sup>. Entre os casos de sífilis congênita, 78% das mães tinham feito pré-natal, com apenas 51,4% destas diagnosticadas e 4,1% destas adequadamente tratadas no pré-natal<sup>23</sup>. A liberdade na escolha da testagem em gestantes contribuiu para a manutenção do atraso no diagnóstico e tratamento da sífilis gestacional, mantendo-se a ascensão da doença congênita no país. A padronização compulsória do uso do TR na primeira consulta de pré-natal, com início de tratamento neste mesmo momento, trará melhores resultados em relação ao número de gestantes diagnosticadas e tratadas com redução de sífilis congênita que a política atual de liberdade de escolha de testagem.

## CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES:

O DPP® Sífilis Bio-Manguinhos apresentou melhor performance como triagem para sífilis que o VDRL, geralmente sem significância estatística, porém este resultado pode ter sido influenciado pela realização do TR em condições de pesquisa. A baixa sensibilidade do DPP em populações com baixa prevalência de sífilis ativa, não inviabiliza o seu uso a princípio. Isto porque no Brasil, a prevalência de doença ativa gestacional é bastante alta, sendo esta fase o foco para diagnóstico e tratamento na prevenção da sífilis congênita. Além disso, o uso compulsório do TR com tratamento na primeira consulta de pré-natal trará melhores resultados no controle da doença congênita no Brasil do que o VDRL trouxe durante todos os anos em que foi utilizado e do que a atual liberdade de escolha na testagem para sífilis gestacional.

Mais estudos com o DPP® Sífilis são necessários para melhor definição da mínima prevalência de sífilis ativa populacional em que o teste possa ser utilizado com sensibilidade satisfatória. É preciso também definir se realmente não há influência da prevalência de sífilis ativa sobre a especificidade do teste. Na comparação com o VDRL, são necessários estudos com ambos sendo executados em campo ou pela pesquisa. É de fundamental importância também a realização de estudos de custo-efetividade e com outro teste rápido distribuído pelo SUS, a fim de verificar a adequação destes para a nossa população. É necessária a obrigatoriedade do controle externo laboratorial governamental. É preciso conhecer a

qualidade dos testes rápidos disponibilizado pelo SUS e da execução destes nos postos de saúde e laboratórios do país.

## REFERÊNCIAS:

1. Programa DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Ministério da Saúde: Brasília, 2005 (Série manuais, n 62).
2. Organização Mundial de Saúde. Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para acção. Biblioteca da OMS, 2008.  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789248595851\\_por.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789248595851_por.pdf) (acessado em 20/dez/2016)
3. Sommese L, De Pascale MR, Capuano M, Napoli C. Efforts in blood safety: Integrated approach for serological diagnosis of syphilis. *Asian J Transfus Sci* 2016; 10: 22-30.
4. Anderson J, Mindel A, Tovey SJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 3: Diagnosis, treatment, and follow up. *Genitourin Med* 1989; 65:239-43.
5. Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *Int J STD AIDS* 2006; 17:768-71.
6. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4:1058-75.
7. Creegan L, Bauer HM, Samuel MC, Klausner J, Liska S, Bolan G. An evaluation of the relative sensitivities of the Venereal Disease Research Laboratory test and the *Treponema pallidum* Particle Agglutination test among patients with primary syphilis. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 1016-18.
8. Romaguera LMD. Sífilis congênita segundo critérios diagnósticos no Brasil: comparação entre recém-nascidos com e sem diagnóstico definido por exames padrão ouro [Dissertação]. [Recife]: Universidade Federal de Pernambuco; 2011, 120p.  
[http://repositorio.ufpe.br/bitstream/handle/123456789/7255/arquivo5627\\_1.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.ufpe.br/bitstream/handle/123456789/7255/arquivo5627_1.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (acessado em 09/jan/2017).
9. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico-Sífilis 2016. Ministério da Saúde, Brasília, 2016.

10. Ward P. Near-patient testing will improve the control of sexually transmitted infections: Control of sexually transmitted infections: The arguments in favour. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 506-8.
11. Mabey D, Peeling RW, Ballard R, Benzaken AS, Galbán E, Chagalucha J, et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 13-6.
12. Revollo R, Tinajeros F, Hilari C, García SG, Zegarra LQFB, Díaz-Olavarrieta C, et al. Sífilis materna y congênita em quatro províncias de Bolivia. *Salud Pública Mex* 2007; 49: 422-28.
13. Miranda AE, Rosetti Filho A, Trindade CR, Gouvêa GM, Costa DM, Oliveira TG, et al. Prevalência de sífilis e HIV utilizando testes rápidos em parturientes atendidas nas maternidades públicas de Vitória, Estado do Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42: 386-91.
14. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics: results from 8 SDI Sites. World Health Organization, Geneva 2003. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67993/1/TDR\\_SDI\\_DE\\_03.1.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67993/1/TDR_SDI_DE_03.1.pdf) (acessado em 09/jan/2017).
15. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. The use of Rapid Syphilis Tests. World Health Organization, Geneva 2006. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43590/1/TDR\\_SDI\\_06.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43590/1/TDR_SDI_06.1_eng.pdf) (acessado em 09/jan/2017).
16. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, Blanco AJ, Floriano F, Sairose J, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 97-104.
17. Levin CE, Steele M, Atherly D, García SG, Tinajeros F, Revollo R, et al. Analysis of operational costs of using rapid syphilis tests for the detection of maternal syphilis in Bolivia and Mozambique. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 47-54.
18. Rydzak CE, Goldie SJ. Cost-effectiveness of rapid point-of-care prenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 775-84.

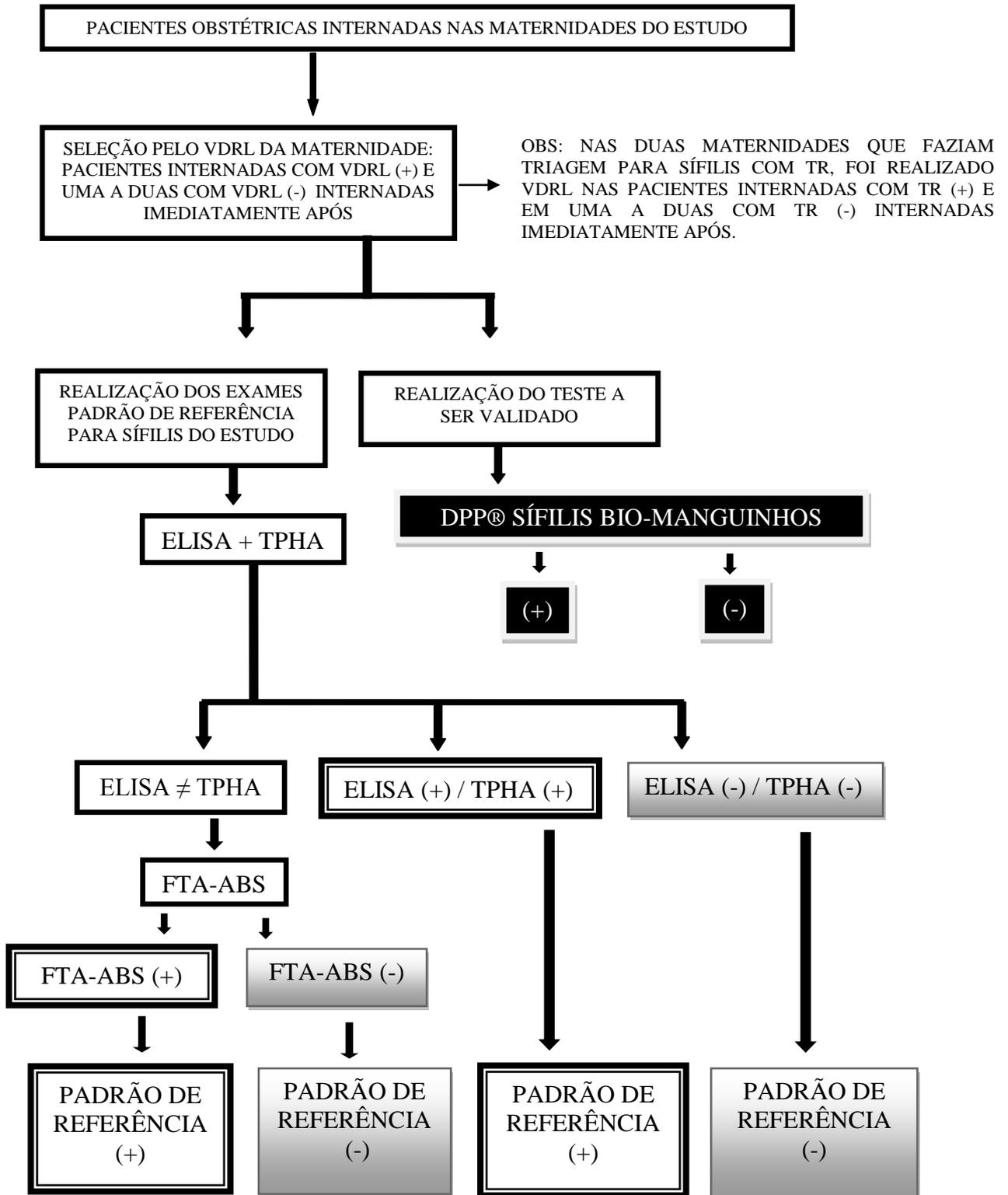
19. Bronzan RN, Mwesigwa-Kayongo DC, Narkunas D, Schmid GP, Neilsen GA, Ballard RC, et al. Onsite rapid antenatal syphilis screening with a immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 55–60
20. Tucker JD, Bu J, Brown LB, Yin YP, Chen XS, Cohen MS. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 381-6.
21. Owusu-Edusei K, Jr, Gift T, Ballard R. Cost-effectiveness of a dual non-treponemal/treponemal syphilis point-of-care test to prevent adverse pregnancy outcomes in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 997–1003.
22. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.242, de 30 de dezembro de 2011. Dispõe sobre o Fluxograma Laboratorial da Sífilis e a utilização de testes rápidos para triagem da sífilis em situações especiais e apresenta outras recomendações. *Diário Oficial da União* 2012; 02 jan.
23. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
24. Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Teste Rápido – HIV e Sífilis. Ministério da Saúde, 2012. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2012/50768/apresentacao\\_utilizacao\\_tr\\_hiv\\_e\\_sifilis\\_e\\_platafo\\_28600.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2012/50768/apresentacao_utilizacao_tr_hiv_e_sifilis_e_platafo_28600.pdf) (acessado em 11/jan/17).
25. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Fundação Oswaldo Cruz. Brasil lança teste rápido inovador para diagnóstico da sífilis. *Notícias* 2011; 26 nov. <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/346-brasil-lanca-teste-rapido-inovador-para-diagnostico-da-sifilis> (acessado em 13/dez/2010).
26. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Fundação Oswaldo Cruz. Ministério da Saúde. Manual de treinamento para TR DPP® Sífilis. Ensaio qualitativo para detecção de anticorpos específicos para treponema pallidum em amostras de sangue total, soro e plasma. [http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual\\_sifilis\\_novo\\_pdf\\_25014.pdf](http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual_sifilis_novo_pdf_25014.pdf) (acessado em: 23/dez/2016).
27. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in

- caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 703-7.
28. Ballard RC, Castro A, Kumar S, Cells C, Esfandiari J. Development and Evaluation of an Immunochromatographic Device for the Simultaneous Detection of Non-treponemal and Treponemal Antibodies in Patients with Syphilis. Poster apresentado no 18th Society for Sexually Transmitted Disease Research (ISSTDR) Congress. London, 2009.
  29. Castro AR, Mody HC, Parab SY, Patel MT, Kikkert SE, Park MM, et al. An immunofiltration device for the simultaneous detection of non-treponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 532-6.
  30. Yin YP, Chen XS, Wei WH, Gong KL, Cao WL, Yong G, et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 659 - 665.
  31. Guinard J, Prazuck T, Péré H, Poirier C, LeGoff J, Boedec E, et al. Usefulness in clinical practice of a point-of-care rapid test for simultaneous detection of nontreponemal and *Treponema pallidum*-specific antibodies in patients suffering from documented syphilis. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 944-50.
  32. Causer LM, Kaldor JM, Conway DP, Leslie DE, Denham I, Karapanagiotidis T, et al. An evaluation of a novel dual treponemal/nontreponemal point-of-care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61:184-91.
  33. Hess KL, Fisher DG, Reynolds GL. Sensitivity and specificity of point-of-care rapid combination syphilis-HIV-HCV tests. *PLoS One* 2014; Nov 6; 9: e112190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223032/pdf/pone.0112190.pdf> (acessado em 10/jan/2017).
  34. Causer LM, Kaldor JM, Fairley CK, Donovan B, Karapanagiotidis T, Leslie DE, et al. A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. *PLoS One*. 2014 Mar 11;9(3):e91504.
  35. Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Miranda AE, Paz LC. Resultados do Estudo Sentinela-parturiente, 2006: Desafios para o Controle da Sífilis Congênita no Brasil. *J bras Doenças Sex Transm* 2007; 19: 128-33.
  36. Sáez-Alquézar A, Albieri D, Garrini R, Marques W, de Lemos E, Alves A. Desempenho de testes sorológicos para sífilis, treponêmicos (ELISA) e não treponêmicos (VDRL e RPR), na triagem sorológica para doadores de sangue – confirmação dos resultados por

meio de três testes treponêmicos (FTA ABS, WB e TPHA). *Revista de Patologia Tropical*, v.36, n.3, p.215-228, set-dez 2007.

37. Geisler WM. The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Med J* 2004; 97:327–28.
38. Larsen SA, Johnson RE. A manual of tests for syphilis. Chapter 1: Diagnostics tests. Centers for Diseases Control 1998. <http://www.cdc.gov/std/syphilis/manual-1998/CHAPT1.pdf> (acessado em 10/out/2011).
39. Jafari Y, Peeling RW, Shivkumar S, Claessens C, Joseph L, Pai NP. Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54695. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582640/pdf/pone.0054695.pdf> (acessado em 10/jan/2017).

Figura 1: algoritmo da pesquisa



**Tabela 1:** Sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança negativa do VDRL e do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência, por maternidade participante.

Amostras por Maternidade (N)	Sensibilidade (%) (IC 95%)		Especificidade (%) (IC 95%)		Razão Verossimilhança (-) (IC 95%)	
	VDRL	DPP	VDRL	DPP	VDRL	DPP
Mat. 1 (29)	75% (40,9-92,8)	87,5% (52,9-97,8)	95,2% (77,3-99,2)	100% (84,5-100)	0,263 (0,098-0,703)	0,125 (0,176-0,887)
Mat. 2 (296)	95,7% (90,2-98,1)	96,6% (91,5-98,7)	97,2% (93,7-98,8)	98,3% (95,2-99,4)	0,045 (0,030-0,066)	0,035 (0,022-0,057)
Mat. 3 (170)	94,6% (85,4-98,2)	91,1% (80,7-96,1)	97,4% (92,6-99,1)	100% (96,7-100)	0,055 (0,029-0,106)	0,089 (0,060-0,132)
Mat. 4 (123)	86,8% (72,7-94,3)	84,2% (69,6-92,6)	96,5% (90,1-98,8)	100% (95,7-100)	0,136 (0,09-0,202)	0,158 (0,114-0,219)
Mat. 5 (76)	71,9% (54,6-84,4)	81,3% (64,7-91,1)	95,5% (84,9-98,7)	100% (92-100)	0,295 (0,237-0,367)	0,188 (0,135-0,26)
Mat. 6 (151)	96,2% (87-98,9)	98,1% (89,9-99,7)	98% (92,9-99,4)	100% (93-100)	0,039 (0,015-0,105)	0,019 (0,003-0,137)
Mat. 7 (383)	90,1% (84,4-93,9)	93,4% (88,3-96,4)	84,9%* (79,7-88,9)	99,1% (96,9-99,8)	0,116 (0,102-0,133)	0,066 (0,055-0,081)

IC: intervalo de confiança calculado para sensibilidade e especificidade pelos Pontos de Wilson.

Especificidade do DPP estatisticamente superior à do VDRL na maternidade 7.

Razão de verossimilhança negativa do DPP estatisticamente superior à do VDRL na maternidade 7.

Sensibilidade do VDRL na maternidade 5 estatisticamente inferior à das maternidades 2, 3, 6 e 7.

Sensibilidade do DPP na maternidade 5 estatisticamente inferior à da maternidade 2 (ICs não se sobrepõem).

Especificidade do VDRL na maternidade 7 estatisticamente inferior à das maternidades 2, 3, 4 e 6 (ICs não se sobrepõem).

**Tabela 2:** Razão de verossimilhança positiva e “odds ratio” diagnóstico do VDRL e do DPP® Sífilis em relação ao padrão de referência, por maternidade participante.

Amostras por Maternidade (N)	Razão Verossimilhança (+) (IC 95%)		Odds Ratio Diagnóstico (IC 95%)	
	VDRL	DPP	VDRL	DPP
<b>Mat. 1 (29)</b>	15,8 (1,99-124,7)	Indefinida	60 (4,6-782)	Indefinido
<b>Mat. 2 (296)</b>	34,63 (22,38-51,29)	57,93 (30,12-111,4)	774,4 (219,2-2736)	1652 (362,9-7520)
<b>Mat. 3 (170)</b>	35,96 (18,97-69,27)	Indefinida	653,7 (127,6-3348)	Indefinido
<b>Mat. 4 (123)</b>	24,6 (12,69-47,72)	Indefinida	180,4 (40,77-798,3)	Indefinido
<b>Mat. 5 (76)</b>	15,8 (5,74-43,56)	Indefinida	53,67 (10,68-269,7)	Indefinido
<b>Mat. 6 (151)</b>	47,6 (17,84-127)	Indefinida	1213 (165,8-8865)	Indefinido
<b>Mat. 7 (383)</b>	5,95* (5,62-6,30)	107,9* (40,46-287,8)	51,1** (26,89-97,29)	1626** (351,2-7528)

IC: intervalo de confiança.

\* Razão de verossimilhança positiva do DPP estatisticamente superior à do VDRL na maternidade 7.

\*\* Odds ratio diagnóstico do DPP estatisticamente superior à do VDRL na maternidade 7.

Razão de verossimilhança positiva =  $\frac{a/a+c}{b/b+d}$  e odds ratio diagnóstico =  $\frac{axd}{bxc}$

Nas maternidades 1, 3, 4, 5 e 6 não foi possível mensurar a razão de verossimilhança positiva e “odds ratio” diagnóstico do DPP® Sífilis, devido a inexistência de pacientes falso positivos (casela b da tabela 2x2).

**Tabela 3:** Sensibilidade do DPP® Sífilis entre as pacientes padrão de referência positivo por reatividade e titulação do VDRL nas maternidades do estudo.

Amostras por maternidade (Padrão de referência +)	PR (+) / VDRL (-)	PR (+) / VDRL (+)	PR (+) / VDRL < 1:8	PR (+) / VDRL ≥ 1:8
	N Sensibilidade % (IC 95%)	N Sensibilidade % (IC 95%)	N Sensibilidade % (IC 95%)	N Sensibilidade % (IC 95%)
<b>Mat. 1</b> (8)	2 50% (9,4-90,6)	6 -----	2 -----	3 -----
<b>Mat. 2</b> (115)	5 60% (23,1-88,2)	110 99,1% (95-99,8)	41 97,6% (87,4-99,6)	53 100% (93-100%)
<b>Mat. 3</b> (56)	3 -----	53 96,2% (87,2-99)	23 95,7% (79-99,2)	28 96,3% (81,7-99,3)
<b>Mat. 4</b> (38)	5 -----	33 97% (84,7-99,5)	18 -----	15 93,3% (70,1-98,8)
<b>Mat. 5</b> (32)	9 33,3% (12,1-64,6)	23 -----	15 -----	9 100% (67,6-100)
<b>Mat. 6</b> (52)	2 50% (9,4-90,6)	50 -----	25 -----	24 -----
<b>Mat. 7</b> (152)	17 53,3% (30,1-75,2)	137 97,8% (93,8- 99,2)	51 94,1% (84,1-98)	86 100% (95,72-100)

PR: Padrão de referência

Sensibilidade = a/a+c

Alguns valores de sensibilidade não puderam ser calculados por falta de pacientes DPP ® Sífilis falso negativos (casela c da tabela 2x2).

## 7. CONCLUSÕES DO ESTUDO

1- Em pacientes obstétricas internadas em sete maternidades públicas e filantrópicas de Recife-Pernambuco, o DPP® sífilis apresentou em relação ao padrão de referência (PR) da pesquisa:

- Bom valor preditivo positivo (a depender da prevalência de doença ativa da população).
- Excelentes: especificidade, razões de verossimilhanças, valor preditivo negativo e “odds ratio” diagnóstico.
- Queda da sensibilidade em pacientes “com sífilis” e VDRL negativo (em populações com baixa prevalência de “sífilis ativa”).
- Sensibilidade real entre 39-92,9%, uma vez que a seleção nas maternidades de uma a duas pacientes VDRL negativo para cada positiva superestimou a real prevalência de sífilis da população estudada, superestimando também a sensibilidade do DPP® Sífilis encontrada na totalidade das amostras do estudo.
- São necessários mais estudos com seleção nas maternidades pelo PR, estabelecendo-se também qual a prevalência mínima de sífilis ativa na população em que o teste possa ser utilizado com sensibilidade satisfatória.

2- Nas sete maternidades do estudo, o TR DPP® Sífilis apresentou em comparação com VDRL, em relação ao padrão de referência (PR):

- Melhor performance em geral, na maior parte sem significância estatística.
- Variações de sensibilidade e especificidade menos amplas, geralmente sem diferenças significantes.
- Redução da sensibilidade no grupo PR (+) / VDRL (-), porém com pequena casuística em cada maternidade, impedindo extrapolações conclusivas.
- Ausência de diferença na sensibilidade entre os grupos PR (+) / VDRL (+) com baixas e altas titulações de VDRL.
- Possibilidade de superestimação da sua performance em relação a do VDRL, uma vez que o DPP foi realizado pela pesquisa e o VDRL pelas maternidades.
- Necessidade de mais estudos comparativos em condições igualitárias de execução de ambos os testes.

## RECOMENDAÇÕES DO ESTUDO

- Baseado em estudos que evidenciaram que em localidades com recursos limitados os TRs foram a estratégia que apresentaram o maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e a maior redução de sífilis congênita.
- Baseado no fato de que, a princípio, a baixa sensibilidade do DPP® Sífilis em populações com baixa prevalência de “sífilis ativa” não inviabiliza o uso deste, uma vez que os TRs são indicados em populações com recursos limitados. Nestas localidades predominam altas taxas de sífilis ativa, sendo também esta a fase de importância para diagnóstico e tratamento na gestação, pois é nela que se tem a mais importante transmissão vertical da sífilis.
- Deve-se pensar no Brasil como região de recursos limitados. A utilização do VDRL como triagem, assim como a liberdade de escolha no modelo de testagem da gestante não trouxe resultados satisfatórios em termos de diagnóstico da sífilis na gestação, principalmente precoce.
- A utilização compulsória do DPP® Sífilis como triagem na primeira consulta de pré-natal, agregado ao início de tratamento neste mesmo momento, trará melhores resultados em termos de gestantes diagnosticadas e tratadas em tempo hábil, com redução de sífilis congênita, que a atual política de liberdade na escolha da testagem para gestantes.
- É necessário que se estabeleça a obrigatoriedade do controle externo laboratorial governamental. É preciso conhecer a qualidade não só do DPP, como do outro teste rápido disponibilizado pelo SUS, assim como a qualidade na execução dos TRs nos postos de saúde e laboratórios do país.
- São necessários mais estudos, inclusive de custo-efetividade, com os TRs disponibilizados pelo SUS, a fim de verificar a adequação deste a nossa população.

**REFERÊNCIAS:**

AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. V. 81, p.111-126, 2006.

FLAHAULT, A.; CADILHAC, M.; THOMAS, G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. **Journal of Clinical Epidemiology**. v.58, p. 859-862, 2005.

BALLARD, R. C. et al. Development and Evaluation of an Immunochromatographic Device for the Simultaneous Detection of Non-treponemal and Treponemal Antibodies in Patients with Syphilis. In: THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR SEXUALLY TRANSMITTED DISEASE RESEARCH (ISSTD), 18 MEETING, 2009, Londres. **Poster apresentado...** Londres, 2009. Disponível em: < <http://chembio.com/wp-content/uploads/2012/05/DPP-Syph-detection-poster.pdf>.> Acessado em 24 jan 2017.

BINNICKER, M. J.; JESPERSEN, D. J.; ROLLINS, L. O. Treponema-specific tests for the serodiagnosis of syphilis: a comparative evaluation of seven assays. **Journal of Clinical Microbiology**. v.49, p. 1313–1317, 2011.

BINNICKER, M.J. 2012. Which algorithm should be used to screen for syphilis? **Current Opinion in Infectious Diseases**. V. 25, n. 1, p. 79–85, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834e9a3c>>. Acesso em: 22 nov 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dep. de Vigilância Epidemiológica. Sífilis Congênita In: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília,DF. 7° ed. p. 47-60 (Série A.Normas e Manuais Técnicos), 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa DST e AIDS. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília, DF, 53 p. (Série: manuais, nº 62), 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Plano Operacional Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis. Brasília, DF, 24p, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde 2014. Brasília, DF, 812 p, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas para Prevenção da transmissão vertical de hiv, sífilis e hepatites virais. *Brasília-DF*, 140p, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico-Sífilis 2016. Ano IV n° 1. Brasília-DF, 28p, 2016.

BRONZAN, R. N. et al. Onsite rapid antenatal syphilis screening with an immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. **Sexually Transmitted Disease**. v. 34, n. 7, p.55–60 2007.

CASTRO, A. R. et al. Novel Point-of-Care Test for Simultaneous detection of Nontreponemal and treponemal and Antibodies in Patients with Syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 48, n. 12, p.4615-4619, 2010.

CASTRO, A. R. et al. An immunofiltration device for the simultaneous detection of non-treponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. **Sexually Transmitted Infections**. v.86, p.532-536, 2010.

CAUSER, L. M. et al. A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. **PLoS One**. v. 9, n. 3, e91504, 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0091504&type=printable>>.

CAUSER, L. M. et al. An evaluation of a novel dual treponemal/nontreponemal point-of-care test for syphilis as a tool to distinguish active from past treated infection. **Clinical Infectious Disease**. v. 61, n. 2, p.184-91, 2015.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening: Four laboratories, New York City, 2005-2006. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**. v.57, n. 32, p. 872-875, 2008.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening - five laboratories, United States, 2006-2010. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**. v. 60, p.133-137, 2011.

CHHABRA, R. S. et al. Comparison of Maternal Sera, Cord Blood and Neonatal Sera for Detecting Presumptive Congenital Syphilis: Relationship With Maternal Treatment. **Pediatrics**. v.91, n.1, p. 88-91, 1993.

CREEGAN, L. et al. An evaluation of the relative sensitivities of the Venereal Disease Research Laboratory test and the *Treponema pallidum* Particle Agglutination test among patients with primary syphilis. **European Journal of Sexually Transmitted Diseases**. v. 34, n.12, p.1016-1018, 2007.

COSTA, M. C. et al. Doenças sexualmente transmissíveis na gestação: uma síntese de particularidades. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v.85, n.6, p.767-785, 2010.

DONKERS, A.; LEVY, H. R.; LETENS-VAN VLIET, A. Syphilis detection using The Siemens ADVIA Centaur Syphilis treponemal assay. **Clinica Chimica Acta**. v. 433, p. 84-87, 2014.

EGGLESTONE, S. I.; TURNER, A. J. Serological diagnosis of syphilis. PHLS Syphilis Serology Working Group. *Communicable Disease and Public Health*. v. 3, p. 158-162. 2000.

FRENCH, P. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. **International Journal of STD & AIDS**. v. 20, p.300-309, 2009.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ) Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos). Brasil lança teste rápido inovador para diagnóstico da sífilis. 26/11/2010. Disponível em: <<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/346-brasil-lanca-teste-rapido-inovador-para-diagnostico-da-sifilis>> Acesso em: 13 dez 2010.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)/BIO-MANGUINHOS. Manual de treinamento para TR DPP® Sífilis. Disponível em: < [http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual\\_sifilis\\_novo\\_pdf\\_25014.pdf](http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual_sifilis_novo_pdf_25014.pdf) > Acesso em: 23 dez 2016.

GAYDOS, C.; HARDICK, J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. v. 12, p.657–672. 2014.

GEISLER, W. M. The prozone phenomenon in syphilis testing. **Southern Medical Journal**. v. 97, p. 327-328, 2004

GEUSAU, A. et al. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. **International Journal of STD and AIDS**. v.16, n.11, p.722-726, 2005.

GOMEZ, E. et al. Evaluation of the Bio-Rad BioPlex 2200 syphilis multiplex flow immunoassay for the detection of IgM- and IgG-class antitreponemal antibodies. **Clinical and Vaccine Immunology**. V. 17, p. 966–968, 2010.

GUINARD, J. et al. Usefulness in clinical practice of a point-of-care rapid test for simultaneous detection of nontreponemal and *Treponema pallidum*-specific antibodies in patients suffering from documented syphilis. **International Journal of STD & AIDS**. v. 24, n. 12, p. 944-950, 2013.

GUZMAN, M .A.U. et al. Las pruebas VDRL falsas reactivas em el manejo de La sífilis: 1. Reacciones falsas positivas em El embarazo. **Biomédica (Bogotá)**. v.1, n.3, p.117-123, 1981.

HERRING, A. J. et al. A multi-centre of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. **Sexually Transmitted Infection**. v. 82, n. 5, p. 7-12, 2006.

HESS, K. L.; FISHER, D. G.; REYNOLDS, G. L. Sensitivity and specificity of point-of-care rapid combination syphilis-HIV-HCV tests. **PLoS One**. v. 9, n. 11, e112190, 2014.  
Disponível em: <

<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0112190&type=printable>  
> Acessado em 24 jan 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: <  
<http://www.cidades.ibge.gov.br/v3/cidades/municipio/2611606>> Acessado em 05 mar 2017.

JAFARI, Y. et al. Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. **PLoS One**. v. 8, e54695, 2013. Disponível em: <  
<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0054695&type=printable>  
. > Acessado em 21 jan 2017.

KUZNETSOV, A.; BURGDORF, W; PRINZ, J. Latent syphilis confirmed by polimerase chain reaction in 2 HIV-positive patients with inconclusive serologic test results. **Archives of Dermatology**. v.141, n.9, p.1169-1170, 2005.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**. v. 33, n. 1, p. 159-174, 1977.

LARSEN, S. A.; JOHNSON, R.E. A manual of tests for syphilis. Chapter 1: Diagnostics tests. CDC, 1998. Disponível em:< <http://www.cdc.gov/std/syphilis/manual-1998/CHAPT1.pdf> >  
Acesso em: 23 nov 2010.

LARSEN, S.; STEINER, B.;RUDOLF, A. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. **Clinical Microbiology Reviews**. v.8, n.1, p.1-21, 1995.

LARSEN, S. A.; JOHNSON, R. E. A manual of tests for syphilis. Chapter 1: Diagnostics tests. Centers for Diseases Control 1998. Disponível em:  
< <http://www.cdc.gov/std/syphilis/manual-1998/CHAPT1.pdf> >. Acesso em: 20 out 2010.

LAUTENSCHLAGER, S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. **Journal of the German Society of Dermatology**. v.4, n.12, p.1058-1075, 2006.

LEVIN, C. E. et al. Analysis of operational costs of using rapid syphilis tests for the detection of maternal syphilis in Bolivia and Mozambique. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 34, p. 47–54, 2007.

LOEFFELHOLZ, M. J.; BINNICKER, M. J. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 50, n.1, p. 2-6, 2012.

MABEY, D. et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. **Sexually Transmitted Infections**. v.82, Suppl.5, p.13-16, 2006.

MACEDO, C. M. Sífilis gestacional: fatores de risco sociodemográficos, comportamentais e assistenciais. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, 2015.

MANAVI, K.; YOUNG, H.; MCMILLAN, A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. **International Journal of STD and AIDS**. v.17, n.11, p.768-771, 2006.

MAPLE, P. A.; RATCLIFFE, D.; SMIT, E. Characterization of *Treponema pallidum* particle agglutination assay-negative sera following screening by treponemal total antibody enzyme immunoassays. **Clinical and Vaccine Immunology**. v. 17, p. 1718-1722, 2010;

MELLO, L. C.; SUASSUNA, M. A. Sífilis Congênita. In: MARGOTTO, P. R. (org). Assistência ao Recém-Nascido de Risco. Brasília,DF:Ed.Anchieta, 2º Ed. 2006, p.429-433

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria 3242 de 30 de dezembro de 2011. Disponível em: <[http://www.saude.rs.gov.br/upload/1470320986\\_10.%20Portaria\\_3242\\_12.pdf](http://www.saude.rs.gov.br/upload/1470320986_10.%20Portaria_3242_12.pdf)> Acesso em: 03 dez 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Transmissão vertical do HIV e sífilis: estratégias para redução e eliminação. Brasília-DF, 18 p., 2014. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56610/folder\\_transmissao\\_vertical\\_hiv\\_sifilis\\_web\\_pd\\_60085.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56610/folder_transmissao_vertical_hiv_sifilis_web_pd_60085.pdf)>. Acesso em: 19 nov 2016.

MIRANDA, A.E. et al. Prevalência de sífilis e HIV utilizando testes rápidos em parturientes atendidas nas maternidades públicas de Vitória, Estado do Espírito Santo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.42, n.4, p.386-391, 2009.

MISHRA, BOILY MC, NG et al. The laboratory impact of changing syphilis screening from the rapid-plasma reagin to a treponemal enzyme immuno assay: a case study from the greater Toronto area. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 38, p. 190–196, 2011

MIURA, E. Sífilis Congênita. In: MIURA, E.; PROCIANOY, R. S. (org). Neonatologia: Princípios e Prática. 2ªed. Porto Alegre: Artes Médicas, p.332-38, 1997.

MOBLEY, J.A. et al. Risk factors for congenital syphilis in infants of women with syphilis in South Carolina. **American Journal of Public Health**. v. 88, n. 4, p. 597-602, 1998.

MONTOYA, P. J. et al. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic tests and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. **Bulletin of World and Health Organization**. v. 84, p. 97-104, 2006.

MORSHED, M. G.; SING, A. E. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. **Clinical and Vaccine Immunology**. v. 22, n. 2, p. 137-147, 2015.

NANDWANI, R.; EVANS, D. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. **International Journal of STD and AIDS**. v.6, n.4, p.241-248, 1995.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para ação. Biblioteca da OMS, 46 p, 2008. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789248595851\\_por.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789248595851_por.pdf)> Acesso em: 26 nov 2016.

ORTON, S.L.; LIU, H.; DOOD, R.Y.; WILLIAMS, A.E. Prevalence of circulating *Treponema pallidum* DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. **Transfusion**. V.42, n.1, p.94-99, 2002.

OWUSU-EDUSEI, K. JR.; PETERMAN, T. A.; BALLARD R. C. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 38, n. 1, p. 1-7. 2011.

OWUSU-EDUSEI, K. JR.; KOSKI, K. A.; BALLARD, R.C. The tale of two serologic tests to screen for syphilis-treponemal and nontreponemal: does the order matter? **Sexually Transmitted Diseases**. v. 5, p. 448-456, 2011.

OWUSU-EDUSEI, K. JR.; GIFT, T. L.; BALLARD, R. C. Cost-effectiveness of a dual non treponemal/treponemal syphilis point-of-care test to prevent adverse pregnancy outcomes in sub-Saharan Africa. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 38, n. 11, p. 997-1003, 2011.

PARK, Y. et al. Evaluation of a fully automated treponemal test and comparison with conventional VDRL and FTA-ABS tests. **American Journal of Clinical Pathology**. v. 136, n. 5, p. 705-710, 2011.

PEDROSA, L. D. O. Sífilis congênita: fatores de risco em gestantes admitidas nas maternidades de Maceió/AL e região metropolitana e avaliação dos critérios diagnósticos adotados no Brasil. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, 2010.

PEELING, R. W.; YE, H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. **Bulletin of World Health Organization**. v. 82, n.6, p.439-446, 2004.

RECIFE. Secretaria de Saúde. Perfil Epidemiológico da Criança e Adolescente do Recife - 2001 a 2013. 2014.

REVOLLO, R. M. C.; ET al. Sífilis materna y congênita em quatro províncias de Bolivia. **Salud Pública de México**. v.49, n.6, p.422-428, 2007.

REYES, J. et al. Sífilis congênita: Optimizado el diagnóstico 191 neonatos de madres seropositivas. **Revista Chilena de Infectología**. v.21, n 4, p.307-311, 2004.

RYDZAK, C. E.; GOLDIE, S. J. Cost-effectiveness of rapid point-of-care prenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 35, p. 775-784, 2008.

RODRIGUES, C. S.; GUIMARÃES, M. D. C.; GRUPO NACIONAL DE ESTUDO SOBRE SÍFILIS CONGÊNITA. Positividade para sífilis em puérperas: ainda um desafio para o Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**. v.16, n.3, p.168-175, 2004.

ROMAGUERA, L. M. D. Sífilis congênita segundo critérios diagnósticos no Brasil: comparação entre recém-nascidos com e sem diagnóstico definido por exames padrão ouro. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, 2011.

ROTTA, O. Diagnóstico sorológico da sífilis. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v.80, n.3, p.299-302, 2005.

SABIDÓ, M, et al. Rapid Point-of-Care Diagnostic Test for Syphilis in High-Risk Populations, Manaus, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. v. 15, n. 4, p.647-649, 2009.

SACKETT, D. L.; HAYNES, R. B. The architecture of diagnostic research. **British Medical Journal**. v. 324, n. 7336, p. 539-541, 2002

SÁEZ-ALQUÉSAR, A. et al. Desempenho de testes sorológicos para sífilis, treponêmicos (ELISA) e não treponêmicos (VDRL e RPR), na triagem sorológica para doadores de sangue – confirmação dos resultados por meio de três testes treponêmicos (FTA ABS, WB e TPHA). **Revista de Patologia Tropical**, v.36, n.3, p.215-228, set-dez 2007.

SALVO, A. L.; FIGUEIROA, L.R. Control serológico (VDRL) del embarazo en prevención de sífilis congênita: evaluation de 3 años. **Dermatología (Santiago de Chile)**. v.10, n.3, p.174-178, 1994.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E.A. Sífilis e outras doenças sexualmente adquiridas. In: *Dermatologia*. 1.ed, São Paulo: Artes Médicas, 1998, p.489-505.

SANTOS JÚNIOR, M. F. Q. Sífilis. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado Infectologia*. 4.ed, São Paulo, Atheneu. Parte VII, tópico.81, pág. 1009-1012, 1996.

SARACENI, V. et al. Mortalidade perinatal por sífilis congênita: indicador da qualidade da atenção à mulher e à criança. **Cadernos de Saúde Pública**. v.21, n.4, p. 1244-1250, 2005.

SARACENI, V. et al. Vigilância da sífilis na gravidez. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v.16, n.2, p. 103-111, 2007.

SATO, N. S. Serologic Response to Treatment in Syphilis. In Syphilis - Recognition, Description and Diagnosis, 2011. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/syphilis-recognition-description-and-diagnosis/serologic-response-treatment-in-syphilis>> Acesso em: 04 abr 2013.

SCHMIDT, B. L.; EDJLALIPOUR, M.; LUGER, A. Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis. **Jornal of Clinical Microbiology**. v. 38, p. 1279-1282, 2000.

SCHMITZ, L. et al. Laboratory Diagnosis of congenital Syphilis by Immunoglobulin M (IgM) and IgA Immunoblotting. **Clinical and diagnostic Laboratory Immunology**. v.1, n.1, p. 32-37, 1994.

SOMMESE L, DE PASCALE MR, CAPUANO M, NAPOLI C. Efforts in blood safety: Integrated approach for serological diagnosis of syphilis. **Asian Journal of Transfusion Science**. v.10, n.1, p. 22-30, 2016.

SOUTHWICK, K. L. et al. Maternal end congenital syphilis in Bolívia, 1996: prevalence and risk factors. **Bulletin of World Health Organization**. v.79, n.1, p. 33-42, 2001.

SZWARCWALD, C. L. et al. Resultados do Estudo Sentinela-parturiente, 2006: Desafios para o Controle da Sífilis Congênita no Brasil. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v.19, n.3-4, p.128-133, 2007.

SUPERINTENDÊNCIA DE VIGILÂNCIA E PROTEÇÃO DA SAÚDE, SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA (SUVISA). Capacitação para Teste rápido DPP® HIV-

1/2 – Bio-Manguinhos / TR DPP® Sífilis. Disponível em: <[http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia\\_epidemiologica/doencas\\_transmissiveis/arquivo/2013/09/10/Capacita%C3%A7%C3%A3oTR.TesteR%C3%A1pidoS%C3%ADfilis.pdf](http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/doencas_transmissiveis/arquivo/2013/09/10/Capacita%C3%A7%C3%A3oTR.TesteR%C3%A1pidoS%C3%ADfilis.pdf)> Acesso em: 26 de nov. 2016

TANAGUCHI, S.; OSATO, K.; HAMADA, T. The prozone phenomenon in secondary syphilis. **Acta dermato-venereologica**. v.75, n.2, p153-154, 1995.

THAKAR, Y. S. et al. Seroprevalence of syphilis by TPHA test. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**. v. 39, n.2, p.135-138, 1996

TONG, M. L. et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. **Clinical Infectious Diseases**. v. 58, p. 1116–1124, 2014.

TUCKER, J. D. et al. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 6, p. 381-386, 2010.

VASCONCELLOS, M. Sífilis Congênita: a solução está em não ter vaidades. **Revista Femina**. v. 28, n.2, p.101-102, 2000.

WANG, L. N.; LI, J. M. Evaluation of immunoglobulin M and G Western blot and ELISA for screening antibodies to *Treponema pallidum* in blood donors. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 36, p. 413-416, 2009.

WARD, P. Near-patient testing will improve the control of sexually transmitted infections: Control of sexually transmitted infections: The arguments in favour. **Sexually Transmitted Infectious**. v. 82, p.506-508, 2006.

WONG, E. H. et al. Evaluation of an IgM/IgG sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 38, p. 528–532, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diagnostics Evaluation Series No.1. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI). ). Special Programme for Research &

Training in Tropical Diseases (TDR) sponsored by U N I C E F / U N D P / W o r l d B a n k / W H O. Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics: Results from 8 SDI Sites, 2003. Disponível em: <

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/sdi.pdf?ua=1>>. Acesso em: 03 dez 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI). Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) sponsored by U N I C E F / U N D P / W o r l d B a n k / W H O The Use of Rapid Syphilis Tests, 2006. Disponível em: <  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43590/1/TDR\\_SDI\\_06.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43590/1/TDR_SDI_06.1_eng.pdf) >. Acesso em: 03 dez 2016.

YIN, Y. P. et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. **Clinical Infectious Diseases**. v. 56, p. 659 – 665, 2013;.

YOUNG, H.; AKTAS, G.; MOYES, A. Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. **International Journal of STD & AIDS**. v. 11, p. 288–291, 2000.

YOUNG, H. et al. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 36, n.4, p. 913-917, 1998.

YOUNG, H. Guidelines for serologic testing for syphilis. **Sexually Transmitted Infections**. v.76, p.403-405, 2000

YOUNG, H. et al. The Architect Syphilis assay for antibodies to *Treponema pallidum*: an automated screening assay with high sensitivity in primary syphilis. **Sexually Transmitted Infections**. v. 85, n. 1, p.19-23, 2009.

## APÊNDICES:

**APÊNDICE A: Validation of the “Dual Path Platform (DPP®) Sífilis” Point-of-Care Test in Obstetric Patients of Public and Philanthropic Maternity Hospitals in Recife, Northeast of Brazil.**

**Artigo original para a Revista Sexually Transmitted Diseases**

Romaguera, Luciana MD<sup>1</sup>; Caires, Silvana PhD<sup>2</sup>; Ximenes, Ricardo PhD<sup>1</sup>; Macêdo, Vilma PhD<sup>1</sup>; Lira, Pedro Israel PhD<sup>1</sup>; Santos, Tércio MD<sup>1</sup>; Malageño, Elizabeth PhD<sup>1</sup>; Pedrosa, Linda PhD<sup>3</sup>

- 1- Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil
- 2- Universidade Estadual de Pernambuco, Recife, Brasil
- 3- Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Brasil

**SHORT SUMMARY:**

The DPP® Sífilis showed good performance, with sensitivity proportional to the prevalence of active disease, in public and philanthropic maternity hospitals' obstetrics patients of a city with high gestacional syphilis rates.

**ABSTRACT:**

**Introduction:** This study has validated the DPP® Sífilis rapid test (RT) in obstetric patients, compared to the reference standard (RS).

**Methods:** selection: non-treponemal test (NTT) performed in the hospitals. All hospitalized patients NTT (+) and one to two NTT (-) hospitalized admitted immediately after were ingressed. All participants performed the RT and the reference standard (RS): immunoenzymatic (ELISA) + haemagglutination (TPHA) and fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) when TPHA and ELISA were discordants. All tests were performed in serum.

**Results:** 1228 patients were analyzed. The RT showed sensitivity of 92.9% (95% CI 90.2-95), specificity of 99.2% (98.3-99.6), likelihood (+) ratio of 120 (86,6-166.5), likelihood (-) ratio of 0.07 (0.07-0.08) and odds ratio of 1686 (699.4-4065). Predictive values (+) and (-) corrected by the real prevalence of gestational syphilis of the population (2.37%) were 73.9% (70.1-77.3) and 99.8% (99.8-99.9). However, the sensitivity was significantly lower in patients RS (+) / NTT (-) (39%: 25.66-54.3) than with RS (+) / NTT (+) < 1:8 (97.1%: 93.5 - 98.8) and  $\geq$  1:8 (99.1%: 96.7-99.7).

**Conclusions:** DPP® Sífilis showed good performance in the study population, with sensitivity directly related to the prevalence of RS (+) with NTT (+) (active syphilis). The selection by NTT overestimated the real syphilis prevalence of the study population, overestimated the TR sensitivity too, being the real sensitivity between 39-92.9%. This does not make it unfeasible, since it is indicated in limited resources, with high prevalences of active syphilis. Studies to define the minimal syphilis prevalence to the good RT performance are need.

**KEYWORDS:** Syphilis serodiagnosis. Syphilis. Vertical transmission. Rapid tests. Point-of-care tests.

## INTRODUCTION:

Syphilis in pregnancy is a serious disease due to the risk of fetal transmission. This depends on the duration of fetal exposure in the uterus and the stage of maternal syphilis, being higher in the early stages of the disease<sup>1</sup>. Simple measures, such early diagnostic and treatment of the pregnant women are effective to prevent the congenital syphilis<sup>2,3</sup>.

Maternal diagnosis is usually serological. In settings with limited resources, laboratory tests and antenatal follow up are not always readily available. In contrast, syphilis point-of-care (POC) tests give results in up to 30 minutes and are easy to perform and read, without need laboratory<sup>4</sup>. When applied at the first antenatal visit, they allow results and treatment performed at this time, being useful in these localities<sup>3,4,5</sup>. The World Health Organization (WHO) has validated in 2003 six syphilis POC tests, all with good performance<sup>6</sup>; and edited in 2006 “The use of Rapid Syphilis Tests”, a guide for risk groups, including pregnant women<sup>4</sup>. Since then, several studies have appeared about the use of the POC syphilis tests in pregnant women at risk, with promising results. The syphilis POC tests were introduced to Brazilian Unified Public Health System (SUS) in 2011<sup>7</sup>. Currently two tests are distributed in the SUS, one of them, called the Dual Path Platform (DPP®) Sífilis, was manufactured by Bio-Manguinhos (Rio de Janeiro, Brasil), a company linked to the Ministry of Health. This test comes from the technology transfer of the DPP® Syphilis Screen & Confirm Assay from the American Company Chembio Diagnostic Systems.

The DPP is a immunochromatographic platform that can add up to five test lines test on a single cassette, also showing increased sensitivity compared to conventional lateral flow tests<sup>8</sup>. The Brazilian test is treponemic and the American is treponemic and non-treponemic. No published articles about the DPP® Sífilis were found in the researched literature. We found articles evaluating sensitivity, specificity and positive / negative concordance of the American test<sup>9,10,11,12,13,14</sup>, none in obstetric patients. Was found only one study in obstetric patients, a cost-effectiveness study<sup>15</sup>.

Thus, the present study was the pioneer with the Brazilian test and the first in the world to evaluate the performance of DPP for syphilis in obstetric patients. We performed a validation of the DPP® Sífilis Bio-Manguinhos in obstetric patients admitted to public and philanthropic maternity hospitals in Recife, a region with a high prevalence of gestational syphilis. The sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratio and diagnostic odds ratio of the test were compared to the study's reference standard for syphilis diagnosis.

## **METHODS:**

### **Study setting:**

Recife, located in Northeastern Brazil, is the second capital of the country with the highest incidence of congenital syphilis, with 22.5 per 1000 live births (3.5 times above the national average). The detection rate of the gestational disease is 11.2 per 1000 live births (1.4 times below the national average) according to data from 2015<sup>7</sup>. These data show the low rate of gestational diagnosis in relation to the notification of congenital syphilis. During this study, Recife had 8 maternity hospitals that only attended the SUS, 1 philanthropic and 7 public.

According to data from our Syphilis Research Group (SYRG), 10% of the women who participated in the study had not prenatal care, and were rare who underwent TR for syphilis during the pregnancy. Of those who had prenatal care, 23.9% had no VDRL registration on the prenatal card. Of those who started prenatal care in the first trimester, 20% also had no VDRL registration on the prenatal card. Of those who did the VDRL, 60% received the result after 30 days and among those who had a prenatal diagnosis only 26% treated the disease adequately<sup>16</sup>. These data demonstrate the difficulty of diagnosis and treatment of gestational syphilis in a timely manner when based on laboratory tests such as VDRL, a common situation in limited resources places.

### **Sample design and calculation:**

This is a validation Sackett study, stage III, where all participants perform the reference standard syphilis tests and the test to be validated. The sensitivity of 91.6% and the specificity of 93.8% of the american DPP® treponemic line compared to TPPA of the Ballard study<sup>16</sup> were used for the sample size calculation. The tables of the Flahault study<sup>17</sup> were used to define the sample size, assuming an error of 5% for plus or for minus. A sample of 438 positive reference standard women and 334 negative reference standard women was estimated.

### **Data collection: (figure 1)**

The data collection occurred daily from October 2013 to February 2015 in 7 public and philanthropic maternity hospitals. The study population included hospitalized obstetric patients. The recruitment was done by the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) performed routinely at the hospitals, which was not part of the reference standard. All the VDRL positive patients hospitalized and one to two VDRL negative patients who were

hospitalized immediately after the positive were recruited. Two maternity hospitals performed a syphilis screening with POC test other than DPP® Sífilis in serum, instead of VDRL. In these hospitals, the VDRL was performed in all POC test positive patients hospitalized and in one to two POC test negative patients who were hospitalized immediately after the positive. Thus, the recruitment was kept by the VDRL in all study maternity hospitals.

The patients unable to answer a study questionnaire and those who had previously been interviewed were excluded. The recruited patients were invited to participate in the study. Was obtained from those who accepted the written informed consent and the study questionnaire's answers. The maternity hospitals collected routinely of the hospitalized patients 4 to 5 ml of blood in a serum separator tube, which was centrifuged, obtaining the serum to the syphilis screening performed on the service itself. For the study participants, 2 ml of serum was obtained from the same tube, for the study tests (the reference standard tests and the test to be validated). These samples remained refrigerated in the maternity hospital until collected by the study transport.

The sera samples were transported in a refrigerated thermal box to the reference laboratory, where they were frozen in a freezer at -20°C for the subsequent study serologies (reference standard and the test to be validated).

### **Laboratory tests:**

The VDRL was performed in serum in the maternity hospitals, by the respective laboratories, with kits and routine techniques of each service.

The study exams (the reference standard tests and the test to be validated) were performed in the reference laboratory, in serum thawed at room temperature, according to the manufacturers instructions. Invalid or doubtful results were repeated. All tests, except the fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS), were read without optical instruments. The examiners were blind to the maternity hospital VDRL and study tests results previously conducted.

The reference standard: all patients performed the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the *T. pallidum* hemagglutination test (TPHA). If ELISA and TPHA were discordant, were performed FTA-ABS. Positive reference standard: two positive tests of the reference standard. Negative reference standard: two negative tests of the reference standard (figure 1).

Selection of the reference standard: ELISA has high sensitivity at all stages of infection<sup>3,19</sup>. TPHA is easier to perform, with comparable or greater sensitivity and specificity

than FTA-ABS<sup>3,20</sup>. FTA-ABS has subjective and complex execution, indicated when a patient present two different treponemal tests with divergent results<sup>3,20</sup>.

➤ Tests of the reference standard:

- Sifilis Elisa recombinante v.4.0 (Wiener Lab Group, Rosario, Argentina): has a sensitivity of 100% and specificity of 99.85% according to manufacturer. Serum specific IgG antibodies bind to recombinant *T. pallidum* antigens (p15, p17 and p47) of test. The anti-human IgG binds to antigen-antibody complexes, developing a light blue color by adding tetramethylbenzidine with hydrogen peroxide (reactive sample), which turns yellow with sulfuric acid. Negative samples were showed no stronger staining than the negative controls. Each positive sample was duplicated, confirming the positivity when both of them were reactive.
- TPHA (bioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brazil): has 100% sensitivity and 99.7% specificity, according to the manufacturer. The erythrocytes of birds sensitized with purified *T. pallidum* antigens agglutinate with specific IgM and IgG serum antibodies in the wells of the microtiter plate. Negative reaction: formation of a button in the bottom of the cavity. Positive reaction: formation of a carpet in the bottom of the cavity, sometimes with irregular borders. Intermediate reaction: formation of a small deposit in the bottom of the cavity, with a little clean carpet (considered discret positivity).
- FTA-ABS (bioMérieux Brasil, Rio de Janeiro, Brazil): has 100% sensitivity and specificity, according to manufacturer. The Reiter Treponeme blocks non-specific antibodies, while the specific IgG binds to the *T. pallidum* antigen of the slide. The labeled antigammaglobulin reveals the antibodies. The reading is made with a fluorescence microscope. Negative reaction: absence of yellow-green fluorescence in the spirochete. The spirochete usually does not observe or see it tenuously. Positive reaction: presence of yellow-green fluorescence in the spirochete.

➤ Test to be validated:

- DPP® Sifilis (Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil): is a rapid immunochromatographic test with sensitivity of 98.3% and specificity of 98%, according to manufacturer<sup>8</sup>. It has a *T. pallidum* recombinant GST-p17 antigen switched on a membrane (solid phase) and a protein A conjugate with colloidal gold particles (Ag + ptnA), which detects specific antibodies in the serum<sup>8,21</sup>. The serum sample with elution buffer was added to well 1 and the run buffer was added to well 2.

The antibodies binding to the antigens in the reading area T. Positive test: presence of line (purple / pink) in area T. Negative test: absence of line (purple / pink) in area T. The presence of the control line (C) showed adequate test's functioning.

### **Ethical Issues:**

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pernambuco (CAAE-07353712.0.0000.5208).

### **Statistical analysis:**

The excel program was used for the construction and managing of the database. The results were analyzed in table 2x2, in the OpenEpi program 3.01 (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health) with 95% of confidence interval (95% IC). Predictive values, sensitivity, specificity, likelihood ratio and "diagnostic odds ratio" of the DPP® Sífilis were analyzed and interpreted compared to the reference standard. Predictive values were corrected for the real prevalence of syphilis of the study population. Were used the tables of Jaeschke et al<sup>22</sup> for the interpretation of the likelihood values.

### **RESULTS:**

A total of 1441 patients participated in the study, with 213 samples sera losses (14.8%): 152 per hemolysis, 3 per fungus contamination and 58 per insufficient sample. We analyzed 1228 patients, with characteristics described in can table 1.

In the 1228 samples, the DPP® Sífilis presented, compare to the reference standard (RS): sensitivity of 92.9% (95% CI 90.2-95%), specificity of 99.2% (95% CI 98-99.6%), positive likelihood ratio of 120 (95% CI 86.6-166.5), negative likelihood ratio of 0.07 (95% CI 0.067-0.076), and diagnostic odds ratio of 1686 (CI 95% 699.4-1686). (Table 2).

In the positive RS / negative VDRL samples, the sensitivity of DPP ® Sífilis was statistically significantly lower than the positive RS / positive VDRL samples with high and low titers. The sensitivities in the three groups were: 39.02% (95% CI: 25.66-54.27), 97.14% (CI 95% 93.49-98.77) and 99.07% (CI 95% 96 , 66-99,74), respectively (table 3). Regarding the specificity, there was no statistically significant difference between the three groups (table 3).

As the collection was done by the VDRL results, with one to two negative VDRL patients for each positive, the calculation of the predictive values was corrected by the gestational syphilis prevalence found in the study population. From September to December 2013, 5185 obstetric patients were hospitalized in the maternity hospitals of the study, 123 with a positive reference standard, resulting in a syphilis prevalence of 2.37%. The DPP® Sífilis had a positive predictive value of 73.86% (95% CI 70.1-77.3%) and a negative predictive value of 99.83% (95% CI 99.76-99.88), compare to the RS.

## DISCUSSION:

The DPP® Sífilis presented good positive predictive value and excellent specificity, likelihood ratio, negative predictive value and diagnostic odds ratio compare to the reference standard, but with a significantly higher sensitivity among patients with syphilis (RS+) and VDRL positive (“active syphilis”) than among patients with syphilis (RS+) and VDRL negative.

In the 1228 study samples, the sensitivity of the DPP® Sífilis was 92.9%, compatible with the values of 89.8-97.3% found for the treponemic line of the American test in eight of the nine studies found in the researched literature<sup>10,11,12,14,17</sup>. These studies were performed in samples with high prevalences of syphilis and non treponemal test with high titers, but did not evaluate their influence on the treponemal line sensitivity of the test.

The present study evidenced a direct relationship between the prevalence of active syphilis and the sensitivity of the DPP® Sífilis test. Among positive RS patients, the sensitivity was significantly lower in the negative VDRL samples (39.02%, 95% CI 25.26-54.27) than in the positive VDRL samples with titres < 1:8 (97.14%, 95% CI 93.49-98.77) and  $\geq 1:8$  (99.07%, 95% CI 96.66-99.74). This finding was also found in two studies of the treponemic line of the American test. Among positive treponemic test patients, Causer also found a significantly lower sensitivity (77.3%) of the American test in the group with positive treponemic test and negative Rapid Plasma Reagin test (RPR), in relation to the groups with positive treponemic test and positive RPR test <1:8 (93.4%) and  $\geq 1:8$  (95.3%)<sup>11</sup>. This study has a robust casuistry. The Hess study also showed a low sensitivity of the American DPP in positive TPPA samples with a low prevalence of positive RPR (52.7% sensitivity). However, when it evaluated the sensitivity of the test in positives TPPA and RPR samples and in positives TPPA and RPR samples with titre  $\geq 1:8$ , the sensitivity increased to 79% and 90%,

respectively, but without a significant statistical difference between the three groups<sup>13</sup>. This study had a series inferior to the present research and the research of Causer.

The real prevalence of syphilis in the study population was 2.37%. In order to reach the 438 samples calculated for the positive reference standard, approximately 18,000 patients should be screened for the reference standard and DPP ® Sífilis, making the study impossible. The selection by the VDRL of the hospitalization allowed the achievement of this N of 438, with only 1228 patients performing the tests, but did not reflect the real prevalence of active syphilis in the studied population. Therefore, the sensitivity of 92.9% found in 1228 patients was overestimated, with the real being between 39.02% and 99.07%.

The present study found a high specificity (99.2%) DPP ® Syphilis among the 1228 patients, compatible with the values of 98.3 to 99.6% found in the treponemic line studies of the American test compared to TPPA or immunoassays<sup>10,11,12,14</sup>.

There was no statistically significant difference in specificity between the VDRL negative, VDRL positive <1: 8 and VDRL positive  $\geq$  1: 8 groups. Among the positive samples, there was no statistical significant difference in the specificity between the VDRL negative, VDRL positive <1: 8 and VDRL positive  $\geq$  1: 8 samples, suggesting that there was no influence of the prevalence of active syphilis on the DPP specificity. The Causer study<sup>11</sup> did not evaluate this influence, and Hess<sup>13</sup>, as well as the present study, did not show an influence of the prevalence of active syphilis on the specificity of the PPD, although the Hess study had a small sample size.

Although no articles about the likelihood ratio and the diagnostic odds ratio of rapid tests have been found in the researched literature, it is possible to say, according to the values found in the present study, that there is a conclusive increase in the probability of disease, if a positive test; and a conclusive reduction in the probability of disease, if a negative test; besides a very high chance of disease, if a positive test.

No studies evaluating predictive values of PPD were found. The present study showed a positive predictive value of 73.86% of DPP ® Sífilis. Higher values, from 95 to 100%, were found in studies of TRs in higher syphilis prevalences, of 6.3-15%, and with a large percentage of patients with active disease<sup>23,24,25</sup>. The negative predictive value in the present study was 99.83%, compatible with the values of 91-99.5% found in the literature<sup>23,24,25</sup>.

The fact that DPP® Sífilis has shown reduced sensitivity in populations with low prevalence of syphilis with negative non-treponemal test does not make its use unfeasible at first, since RTs are indicated in places with limited resources, with difficulty in prenatal follow-up, access to laboratory tests and with high prevalence of "active syphilis". In these

locations, the rapid tests were the strategy with the highest number of pregnant women diagnosed and treated and the greatest reduction of unfavorable outcomes to the concept<sup>15,23,26,27,28,29</sup>, when compared to conventional strategies (non-treponemic test isolated or associated with treponemic).

The present study is of fundamental importance due to the absence of articles published in the researched literature about the DPP® Sífilis and the scarcity of articles published about the American test in obstetric patients, with only one article of cost-effectiveness of the American DPP In this population<sup>15</sup>. In addition, the DPP® platform allows the aggregation of up to five different test lines in a single exam, which can be used as a multiplex rapid test in pregnant women of limited resources localities. More studies with DPP in obstetric patients from different locations selected by the reference standard, so that it can be defined which prevalence of active syphilis in the population the test can be used with good diagnostic performance. It is also necessary to determine if the prevalence of active syphilis really does not influence the specificity of the test.

#### **CONFLIT OF INTERESTING:**

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### **SOURCES OF SUPPORT:**

This research was financed by the National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq), processes 478837 / 2012-7 and 308818/2013-0 and the Foundation of Science and Technology Support of the State of Pernambuco (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco - FACEPE), APQ Process 0025- 400/13. The DPP® Sífilis kits were donated by the State Program of Sexually Transmitted Infections (STI) / AIDS of the Health Department of State of Pernambuco (Programa Estadual de Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST / Aids da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco).

## ACKNOWLEDGMENTS.

The authors thank to the Secretaria Municipal de Saúde do Recife and to the Obstetrics and Laboratories Departments of the maternity hospitals involved, for their support in this research. We also very grateful to all women who participated in this study.

## REFERENCES:

1. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ* 2004, 82 (6): 433-8
2. Rodrigues CS, Guimarães, MD, Grupo Nacional de Estudos sobre Sífilis Congênita. Syphilis positivity in puerperal women: still a challenge in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16: 168-75.
3. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, 2007. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/1/9789241595858\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/1/9789241595858_eng.pdf). Accessed January 17, 2017.
4. World Health Organization. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDi). UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). The use of Rapid Syphilis Tests. World Health Organization, Geneva 2006. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43590/1/TDR\\_SDI\\_06.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43590/1/TDR_SDI_06.1_eng.pdf). Accessed January 17, 2017.
5. Revollo R, Tinajeros F, Hilari C, et al. Maternal and congenital syphilis in four provinces in Bolivia. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 422-8.
6. World Health Organization. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDi). UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics: results from 8 SDI Sites. World Health Organization, Geneva 2003. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67993/1/TDR\\_SDI\\_DE\\_03.1.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67993/1/TDR_SDI_DE_03.1.pdf). Accessed January 17, 2017.
7. Department of STD/Aids and Viral Hepatitis. Vigilance Secretariat of the Health. *Boletim Epidemiológico Sífilis* 2016. Brasília: Ministry of Health of Brazil, 2016. Available from:

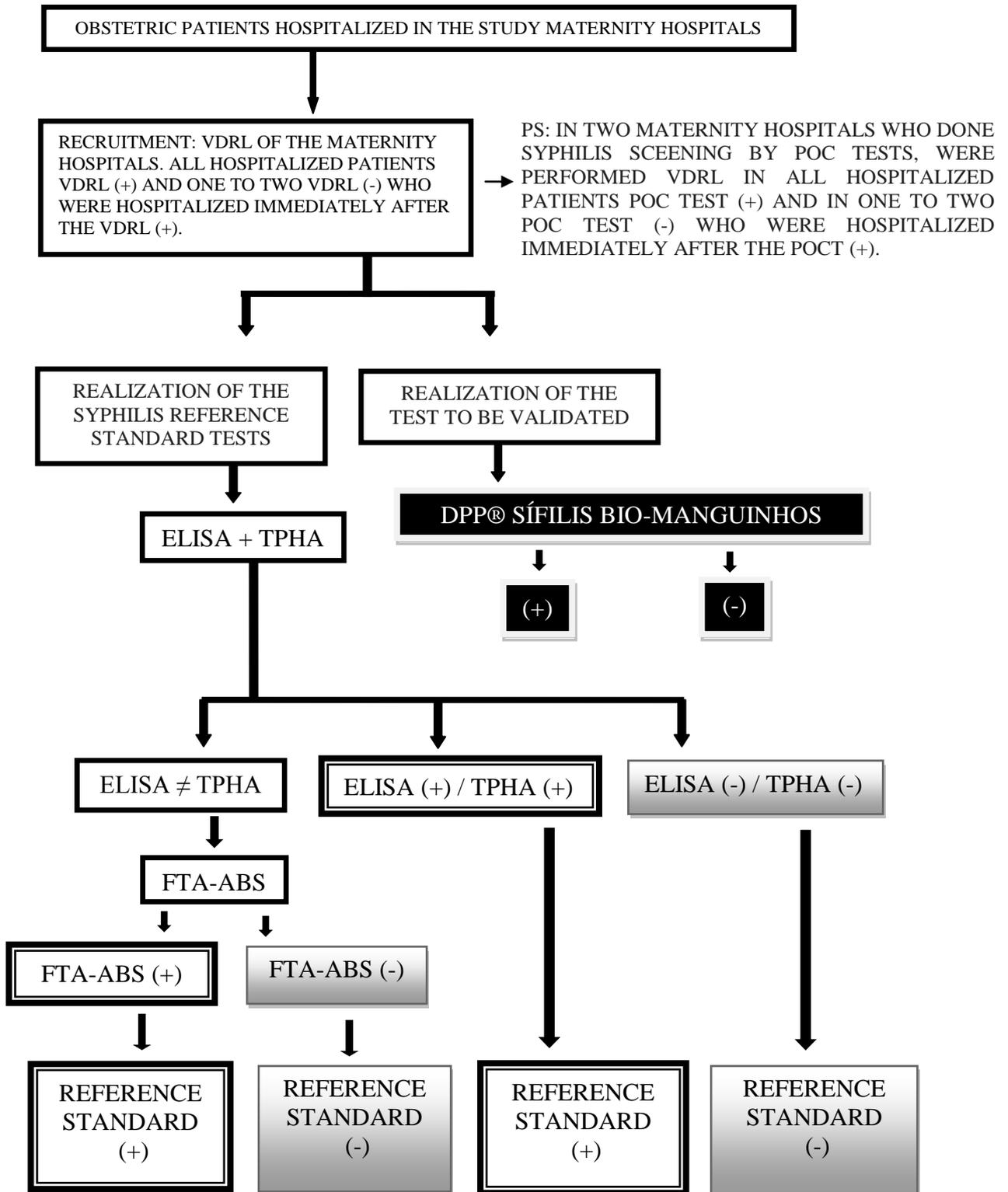
- [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59209/2016\\_030\\_sifilis\\_publicao2\\_pdf\\_51905.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59209/2016_030_sifilis_publicao2_pdf_51905.pdf). Accessed January 17, 2017.
8. Superintendence of Health Surveillance and Protection, Secretariat of Health of the State of Bahia (SUVISA). Capacitação para Teste rápido DPP® HIV-1/2 – Bio-Manguinhos / TR DPP® Sífilis. Available from: [http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia\\_epidemiologica/doencas\\_transmissiveis/arquivo/2013/09/10/Capacita%C3%A7%C3%A3oTR.TesteR%C3%A1pidoS%C3%ADfilis.pdf](http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/doencas_transmissiveis/arquivo/2013/09/10/Capacita%C3%A7%C3%A3oTR.TesteR%C3%A1pidoS%C3%ADfilis.pdf). Accessed November 26, 2016.
  9. Castro AR, Esfandiari J, Kumar S, et al. Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *Jorn Clin Microbiol* 2010; 48: 4615-9.
  10. Castro AR, Mody HC, Parab SY, et al. An immunofiltration device for the simultaneous detection of non-treponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 532-6
  11. Causer LM, Kaldor JM, Fairley CK, et al. A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. *PLoS One*. 2014 Mar 11; 9:e91504. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950184/pdf/pone.0091504.pdf>. Accessed January 17, 2017.
  12. Yin YP, Chen XS, Wei WH, et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 659 - 65.
  13. Hess KL, Fisher DG, Reynolds GL. Sensitivity and specificity of point-of-care rapid combination syphilis-HIV-HCV tests. *PLoS One* 2014; 9: e112190. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223032/pdf/pone.0112190.pdf>. Accessed January 17, 2017.
  14. Guinard J, Prazuck T, Péré H, et al. Usefulness in clinical practice of a point-of-care rapid test for simultaneous detection of nontreponemal and *Treponema pallidum*-specific antibodies in patients suffering from documented syphilis. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 944-50.
  15. Owusu-Edusei K, Jr, Gift T, Ballard R. Cost-effectiveness of a dual non-treponemal/treponemal syphilis point-of-care test to prevent adverse pregnancy outcomes in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 997–1003.
  16. Macêdo, CM. Sífilis gestacional: fatores de risco sociodemográficos, comportamentais e assistenciais. Tese. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2015. Available from:

[https://www.ufpe.br/posca/images/documentos/teses\\_e\\_cisertacoes/DO\\_6/vilma%20macedo.pdf](https://www.ufpe.br/posca/images/documentos/teses_e_cisertacoes/DO_6/vilma%20macedo.pdf). Accessed march 12, 2017.

17. Ballard RC, Castro A, Kumar S, et al. Development and Evaluation of an Immunochromatographic Device for the Simultaneous Detection of Non-treponemal and Treponemal Antibodies in Patients with Syphilis. Present at: 18th Society for Sexually Transmitted Disease Research (ISSTD) Congress, 2009; London.
18. Flahault A, Cadilhaca M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *Journ Clin Epidemiol* 2005; 58: 859–62.
19. Young H, Aktas G, Moyes A. Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 288-91.
20. Lautenschlager, S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 1058-75.
21. Institute of Technology in Immunobiologics (Bio-Manguinhos). Oswaldo Cruz Foundation. Ministry of Health. Manual de treinamento para TR DPP® Sífilis. Ensaio qualitativo para detecção de anticorpos específicos para treponema pallidum em amostras de sangue total, soro e plasma. Available from: [http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual\\_sifilis\\_novo\\_pdf\\_25014.pdf](http://se.corens.portalcofen.gov.br/wp-content/uploads/2013/12/manual_sifilis_novo_pdf_25014.pdf). Accessed december 23, 2016.
22. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature - III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994, 271:703-7.
23. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic tests and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 97-104.
24. Benzaken AS, Sabido M, Galban EG, et al. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 297-302.
25. Bergman J, Gratrix J, Plitt S, et al. Feasibility and field performance of a simultaneous Syphilis and HIV point-of-care test based screening strategy in at risk populations in Edmonton, Canada. *AIDS Res Treat* 2013; ID 819593. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/art/2013/819593/>. Accessed January 17, 2017.
26. Rydzak CE, Goldie SJ. Cost-effectiveness of rapid point-of-care prenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 775–84.

27. Bronzan RN, Mwesigwa-Kayongo DC, Narkunas D, et al. Onsite rapid antenatal syphilis screening with a immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 55–60
28. Tucker JD, Bu J, Brown LB, et al. Accelerating worldwide syphilis screening through rapid testing: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 381-6.
29. Jafari Y, Peeling RW, Shivkumar S, et al. Are *Treponema pallidum* specific rapid and point-of-care tests for syphilis accurate enough for screening in resource limited settings? Evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54695. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0054695&type=printable>. Accessed January 17, 2017.

**Figura 2:** Study algorithm



**Table 1.** Characteristics of the samples studied.

Variables	N	%
<b>Total study samples</b>	1228	100
<b>Results of the VDRL performed by the Maternity Hospitals:</b>		
VDRL non-reactive	765	62.3
VDRL reactive	463	37.7
VDRL reactive <1:8 (low titers)	215	17.5
VDRL reactive ≥ 1:8 (high titers)	225	18.3
VDRL reactive without titers	23	1.9
<b>Results of the Reference Standard performed by the research:</b>		
Reference Standard non-reactive	775	63.1
ELISA and TPHA non-reactives	690	56.2
ELISA and TPHA discordants with FTA-ABS (-)	85	6.9
Reference Standard reactive	453	36.9
ELISA and TPHA reactives	326	26.5
ELISA and TPHA discordants with FTA-ABS (+)	127	10.3
<b>Results of the DPP® Sífilis performed by the research:</b>		
Non-reactive DPP® Sífilis	801	65.2
Reactive DPP® Sífilis	427	34.8

**Table 2.** Sensitivity, specificity, likelihood ratio and diagnostic odds ratio of DPP® Sífilis compared to the reference standard

	RS		Sensitivity (%) (95% IC)	Specificity (%) (95% IC)	Likelihood ratio (95% IC)	Odds ratio diagnostic (95% IC)
	Positive N=453	Negative N=775				
<b>DPP® SÍFILIS (+)</b>	421	6	92.9 (90.2-95)	99.2 (98.3-99.6)	Positive: 120 (86.6-166.5)	1686 (699.4-4065)
<b>DPP® SÍFILIS (-)</b>	32	769			Negative: 0.7 (0.067-0.076)	

RS: Reference Standard: TPHA + ELISA performed in all patients and FTA-ABS when the TPHA and ELISA were discordants.

IC calculated by the Wilson score.

**Table 3.** Sensitivity of DPP® Sífilis compared to the reference standard by VDRL reactivity and titre.

	VDRL NON- REACTIVE		VDRL REACTIVE < 1:8		VDRL REACTIVE ≥ 1:8	
	RS (+)	RS (-)	RS (+)	RS (-)	RS (+)	RS (-)
<b>DPP® SÍFILIS (+)</b>	16	2	170	5	212	0
<b>DPP® SÍFILIS (-)</b>	25	722	5	35	2	11
<b>SENSITIVITY (%) (95% IC)</b>	39.02 (25.26-54.27)		97.14 (93.49-98.77)		99.07 (96.66-99.74)	
<b>SPECIFICITY (%) (95% IC)</b>	99.04 (98.03- 99.53)		87.5 (93.49-98.77)		100 (74.12-100)	

RS: Reference Standard: TPHA + ELISA performed in all patients and FTA-ABS when the TPHA and ELISA were discordants.

IC calculated by the Wilson score.

**APÊNDICE B: Desafios na triagem obstétrica de sífilis no Brasil: “*Venereal Disease Research Laboratory*” (VDRL) ou teste rápido?****TÍTULO RESUMIDO: Triagem obstétrica de sífilis no Brasil: VDRL ou teste rápido?****Artigo original para a revista *Cadernos de Saúde Pública*****(submissão em português)**Luciana Maria Delgado Romaguera<sup>1</sup>Silvana de Fátima Ferreira da Silva Caires<sup>2</sup>Vilma Costa de Macêdo<sup>3</sup>Pedro Israel Cabral de Lira<sup>4</sup>Elizabeth Malageño de Santana<sup>5</sup>Linda Délia Carvalho de Oliveira Pedrosa<sup>6</sup>Ricardo Arraes de Alencar Ximenes<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

<sup>2</sup> Disciplina de Parasitologia, Departamento de Patologia da Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

<sup>5</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

<sup>6</sup> Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

**RESUMO:**

**Introdução:** Comparar a performance do VDRL da maternidade com a do teste rápido (TR) DPP® Sífilis Bio-Manguinhos, em relação ao padrão de referência (PR) da pesquisa para o diagnóstico de sífilis, em pacientes obstétricas internadas em maternidades públicas e filantrópicas de Recife-PE.

**Metodologia:** Ingressaram na pesquisa todas as pacientes internadas com VDRL (+) e uma a duas com VDRL (-) internadas imediatamente após. Todas realizaram pela pesquisa o PR (ELISA e TPHA. Se discordantes: FTA-ABS) e o TR. Considerou-se PR (+): 2 testes do PR (+) e PR (-): o inverso.

**Resultados:** Foram analisadas 1228 pacientes. O TR teve maior razão de verossimilhança (+) e “*odds ratio*” nos dois serviços em que foi possível a comparação, maior especificidade em todos, e melhor sensibilidade e razão de verossimilhança (-) em cinco serviços; no geral sem significância estatística. O VDRL teve maior variação de sensibilidade e especificidade, no geral com significância estatística; enquanto o TR teve menor variação, principalmente na doença ativa.

**Conclusão:** O TR teve melhor performance, no geral sem significância estatística, podendo a execução deste pela pesquisa ter superestimado o resultado. Porém, estudos mostram que em locais de recursos limitados, o uso de TR isolado foi a estratégia com o maior número de gestantes diagnosticadas e tratadas e a maior redução de sífilis congênita (se realizado na primeira consulta de pré-natal com tratamento neste momento). Portanto, o uso compulsório do TR com tratamento na primeira consulta de pré-natal, trará melhores resultados no controle da doença congênita no Brasil que a atual liberdade de escolha na testagem para sífilis gestacional.

**PALAVRAS CHAVES:** Sorodiagnóstico da sífilis, Transmissão vertical de doença, teste rápido.

**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:** Políticas Públicas de Saúde.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:**

O projeto recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processos 478837/2012-7 e 308818/2013-0) e da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) (Processo APQ N° 0025- 400/13).

**AGRADECIMENTOS:**

Ao Programa Estadual de Infecções sexualmente transmissíveis (IST)/AIDS da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco pela doação dos kits de DPP® Sífilis. À Secretaria Municipal de Saúde do Recife e aos Serviços de Obstetrícia e Laboratório das maternidades envolvidas, pelo apoio na coleta. Às mulheres que participaram do estudo.

**CONFLITO DE INTERESSES:**

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

**ANEXOS:**

## ANEXO A: Instruções para autores: revista Sexually Transmitted Diseases

### GENERAL INFORMATION

All submissions to *STD* must be made electronically via Editorial Manager, our online submission and peer review system at the following

URL: <http://www.editorialmanager.com/std>.

(E-mailed submissions will not be accepted.)

### Authors

Please click the log-in button from the menu at the top of the page and log in to the system as an Author. *STD* has a strict **12** author limit. A study group, surveillance team, working group, consortium, or the like (e.g., the Active Bacterial Core Surveillance Team) may be listed as a coauthor in the byline if its contributing members satisfy the requirements for authorship and accountability. The names (and institutional affiliations if desired) of the contributing members may be given in a footnote keyed to the study group name in the byline or as a separate paragraph in Acknowledgments.

Submit your manuscript according to the author instructions. You will be able to track the progress of your manuscript through the system. If you experience any problems, please contact: Jeanne Moncada, Assistant Editor, [STD@ucsf.edu](mailto:STD@ucsf.edu), phone 415-824-5117, fax 415-821-8945. Requests for help and other questions will be addressed in the order received.

### Expectations to Review

Authors submitting to *STD* may be asked to provide future reviews for the journal. The publication process depends on high quality reviews. Use of that process as an author includes an implicit agreement to pay back the process with future reviews.

### Ethical/Legal Considerations

A submission must be an original contribution not previously published (except as an abstract or a preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Lippincott Williams & Wilkins. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

### Conflict of Interest Notification

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:"

For example: *Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.*

### **Patient Anonymity and Informed Consent**

It is the author's responsibility to ensure that a patient's anonymity be carefully protected and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the authors are affiliated. Photographs with bars placed over eyes of patients should NOT be used in publication. If these photos are used or other identifying details (race, sex, age, occupation, nationality, sexual orientation, etc) are included in the article, then the author must provide proof of informed consent that he/she obtained from the patient (signed permission form). The informed consent form ([http://edmgr.ovid.com/std/accounts/PatientConsentforPub\\_STD.docx](http://edmgr.ovid.com/std/accounts/PatientConsentforPub_STD.docx)) must be uploaded online at the time of submission.

### **Permissions**

Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source. Any permissions fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use of the borrowed material, not the responsibility of Lippincott Williams & Wilkins.

### **Protection of Human Subjects and Animals in Research**

When reporting experiments involving human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. For research involving animals, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the standards set forth in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (published by the National Academy of Science, National Academy Press, Washington, D.C.)

### **Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements**

A number of research funding agencies require authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The author must clearly indicate their funding source in the copyright/conflict of interest (COI) form to complete this process.

### Copyright/Conflict of Interest

All copyright/COI forms are signed electronically. During the submission process, you must list all coauthors and their e-mail addresses in the 'Add/Edit/Remove Authors' step. The form will be e-mailed to your coauthors for acknowledgment and completion. The corresponding author will submit their copyright/COI via Editorial Manager.

### Acknowledgment Form

The corresponding author must sign the [Acknowledgment form](#) and upload the document online at the time of submission. This form declares that all individuals involved in the study have been clearly identified and acknowledged in the article.

### Cover Letter

A cover letter is required for most submissions. It should include: a very brief overview of the work submitted (1-2 sentences), why your article is appropriate for *STD* (1-2 sentences), a statement of authorship, notifications of conflicts of interest, and ethical adherence.

## ORGANIZATION AND FORMAT

### General Requirements

For submissions, all text should be double-spaced. Font size should be no smaller than 12 pt. Left and right margins should be set at 1 inch. Number all pages in sequence and insert continuous line numbers, starting on page 1.

### Style

*Sexually Transmitted Diseases* is in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (ICMJE). Pattern manuscript style after the *American Medical Association Manual of Style* (10th edition), *Stedman's Medical Dictionary* (28th edition) and *Merriam Webster's Collegiate*

*Dictionary* (11th edition) should be used as standard references. Refer to drugs and therapeutic agents by their accepted generic or chemical names, and do not abbreviate them. The name should not be abbreviated. Use code numbers only when a generic name is not yet available. In that case, supply the chemical name and a figure.

### Original Articles

#### Title Page

Must contain the following information (a) complete manuscript title; (b) authors' full names (limit of 12), highest academic degrees, and affiliations; (c) name and address of corresponding author, including fax number, telephone number, and e-mail address; (d) address for reprints if different from that of corresponding author; (e) word counts for the summary, abstract, and text; number of references, figures and tables; and (f) a statement disclosing whether or not any conflict of interest exists; and (g) all sources of support (ie.

National Institutes of Health; Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute); including pharmaceutical and industry support, that require acknowledgement.

### **Short Summary**

A brief summary of your findings is needed for the Table of Contents. Limit the summary to a few sentences (<30 words). For example: *A study of clients in an STD clinic in Malibu, California found that women with chlamydial infection were younger than women with gonorrhea and were less likely to have multiple partners.*

### **Abstract and Key Words**

Limit the abstract to 250 words. Use the following subheads: Background, Methods, Results, and Conclusions. Do not cite references in the abstract. Limit the use of abbreviations and acronyms.

List three to five key words. Choose these words carefully, as they are critical for accurate searches in PubMed and similar databases. We encourage use of at least one broad term and one specific term.

### **Text**

Organize the manuscript into these main headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion (3000 word limit). References, Tables, and Figures should follow.

Generally, the introduction should be 2-4 paragraphs. The Editor discourages a limitations paragraph simply listing limitations. Instead, provide a full discussion of each limitation (typically one paragraph per key limitation) or incorporate the discussion of the limitations into the discussion of previous studies.

Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city and state/country).

### **Abbreviations**

For a list of standard abbreviations, consult the Council of Biology Editors Style Guide (available from the Council of Science Editors, 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814) or other standard sources. Write out the full term for each abbreviation at its first use unless it is a standard unit of measure.

### **References**

The authors are responsible for the accuracy of the references (limit of 30). Key the references (double-spaced) at the end of the manuscript. Number the references in text in the order of appearance. To limit references, choose key citations for each point, rather than an exhaustive listing. If authors must have >30 references, then the extra references should be resubmitted as "supplemental content." These extra references should be numbered as 31s, 32s, 33s, etc. Cite unpublished data—such as papers submitted but not yet accepted for publication and personal communications, including e-mail communications—in parentheses in the text. If there are more than three authors, name only the first three authors and then use et al.

Refer to the *List of Journals Indexed in Index Medicus* for abbreviations of journal names at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>.

### Photographs/Figures

Art should be created/scanned and saved and submitted as either a TIFF (tagged image file format), an EPS (encapsulated PostScript) file, or a PPT (PowerPoint) file. Line art must have a resolution of at least 1200 dpi (dots per inch), and electronic photographs—radiographs, CT scans, and so on—and scanned images must have a resolution of at least 300 dpi. If fonts are used in the artwork, they must be converted to paths or outlines or they must be embedded in the files. Color images must be created/scanned and saved and submitted as CMYK files. Please note that artwork generated from office suite programs such as CorelDRAW and MS Word and artwork downloaded from the Internet (JPEG or GIF files) cannot be used. For more detailed instructions, go to: [5 Steps to Creating Digital Artwork](#). Cite figures consecutively in the text, and number them in the order in which they are discussed.

### Figure Legends

Include legends for all figures. They should be brief and specific, but with sufficient information to interpret the figure. They should appear on a separate manuscript page after the references. Use scale markers in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used.

### Color Figures

The journal accepts for publication color figures/ photographs that will enhance an article. Authors who submit color figures will receive an estimate of the cost for color reproduction. If they decide not to pay for color reproduction, they can request that the figures be converted to black and white at no charge.

### Tables

Create tables using the table-creating and editing feature of your word processing software (e.g., Word, GoogleDocs). Do not use Excel or comparable spreadsheet programs. Tables should generally be very neat and readable. For example, tables made with separate columns for each number type (e.g. N (%) requires two columns, N justified to the right, (%) justified to the left) are usually easier to read. Group all tables in a separate file. Cite tables consecutively in the text, and number them in that order. Each table should appear on a separate sheet and should include the table title, appropriate column heads, and explanatory legends (including definitions of any abbreviations used). Do not embed tables within the body of the manuscript. They should be self-explanatory and should complement, rather than duplicate, the material in the text. Only key findings from tables that the authors wish to highlight should be addressed in the text.

### Supplemental Digital Content (SDC)

Authors may submit SDC via Editorial Manager to LWW journals that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission

Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted.

### ***SDC Call-Outs***

Supplemental digital content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example: *We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.*

### **List of Supplemental Digital Content**

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example: *Supplemental Digital Content 1.wmv*

### **SDC File Requirements**

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit:

<https://sites.google.com/site/lwwsdcauthorchecklist/home/file-requirements>

## ANEXO B: Instruções para autores: revisa Cadernos de Saúde pública:

### INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

#### 1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEQUENTES SEÇÕES

- 1.1 - Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 1.600 palavras);
- 1.2 - Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);
- 1.3 - Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;
- 1.4 - Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>); as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês ([leia mais](#));
- 1.5 - Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras ([leia mais](#));
- 1.6 - [Questões Metodológicas](#): artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);
- 1.7 - Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de [pesquisa etiológica](#) na epidemiologia e artigo utilizando [metodologia qualitativa](#);
- 1.8 - Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);
- 1.9 - Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras);
- 1.10 - Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras).

#### 2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

- 2.1 - CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.
- 2.2 - Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.
- 2.3 - Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.
- 2.4 - Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.
- 2.5 - A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.
- 2.6 - Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

#### 3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

#### 4. FONTES DE FINANCIAMENTO

- 4.1 - Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 - Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 - No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## 5. CONFLITO DE INTERESSES

5.1 - Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

## 6. COLABORADORES

6.1 - Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 - Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3 - Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública, o direito de primeira publicação.

## 7. AGRADECIMENTOS

7.1 - Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

## 8. REFERÊNCIAS

8.1 - As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos ([Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#)). Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 - Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 - No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

## 9. NOMENCLATURA

9.1 - Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

## 10. ÉTICA EM PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS

10.1 - A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2 - Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 - Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4 - Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 - O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

## 11. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

11.1 - Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e

Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 - Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

11.3 - Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.4 - Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

## 12. ENVIO DO ARTIGO

12.1 - A submissão on-line é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o link "Submeta um novo artigo".

12.2 - A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 - Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 - O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

12.5 - O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 - As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde [BVS](#).

12.7 - Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados. Não se aceitam equações e caracteres especiais (por ex: letras gregas, símbolos) no resumo.

12.7.1 - Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. ([leia mais](#))

12.8 - Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 - Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 - Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 - O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.

12.12 - O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 - O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 - Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 - Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 - Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite.

12.17 - Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 - Tabelas. As tabelas podem ter até 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas.

12.19 - Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de Satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 - Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados

originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 - Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 - As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

12.23 - Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 - As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

12.25 - Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 - Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 - Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 - Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

### 13. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

13.1 - O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 - O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

### 14. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

14.1 - Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o link "Submeter nova versão".

### 15. PROVA DE PRELO

15.1 - A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o link do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando login e senha já cadastrados em nosso site. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo:

15.2.1 - Na aba "Documentos", baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições);

15.2.2 - Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

15.2.3 - Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

15.2.4 - As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba "Autores", pelo autor de correspondência. O upload de cada documento deverá ser feito no espaço referente a cada autor(a);

15.2.5 - Informações importantes para o envio de correções na prova:

15.2.5.1 - A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções;

15.2.5.2 - Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF;

15.2.5.3 - As correções deverão ser listadas na aba "Conversas", indicando o número da linha e a correção a ser feita.

15.3 - As Declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

## ANEXO C: Comprovante de submissão do artigo 2



## CSP\_0144/17

<b>Arquivos</b>	Versão 1 [Resumo]
<b>Seção</b>	Artigo
<b>Data de submissão</b>	31 de Janeiro de 2017
<b>Título</b>	Desafios na triagem de sífilis obstétrica no Brasil: "Venereal Disease Research Laboratory" (VDRL) ou teste rápido?
<b>Título corrido</b>	Triagem obstétrica de sífilis no Brasil: VDRL ou teste rápido?
<b>Área de Concentração</b>	Políticas Públicas de Saúde
<b>Palavras-chave</b>	Sorodiagnóstico da sífilis, Transmissão vertical de doença, teste rápido
<b>Fonte de Financiamento</b>	CNPq (Processos 478837/2012-7 e 308818/2013-0) e FACEPE (Processo APQ No 0025- 400/13).
<b>Conflito de Interesse</b>	Nenhum
<b>Condições éticas e legais</b>	No caso de artigos que envolvem pesquisas com seres humanos, foram cumpridos os princípios contidos na <a href="#">Declaração de Helsinki</a> , além de atendida a legislação específica do país no qual a pesquisa foi realizada. No caso de pesquisa envolvendo animais da fauna silvestre e/ou cobaias foram atendidas as legislações pertinentes.
<b>Registro Ensaio Clínico</b>	Nenhum
<b>Sugestão de consultores</b>	Nenhum
<b>Autores</b>	Luciana Maria Delgado Romaguera (Unidade Neonatal do Hospital das clínicas. Universidade Federal de Pernambuco.) <luromaguera@hotmail.com> Silvana de Fátima Ferreira da Silva Caires (Universidade de Pernambuco, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Patologia, Disciplina de Parasitologia) <silvana.caires@upe.br> Vilma Costa de Macêdo (Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem) <vilmacmacedo@hotmail.com> Pedro Israel Cabral de Lira (Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente) <lirapic@ufpe.br> Elizabeth Malageño de Santana (Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical) <elimalagueno@hotmail.com> Linda Délia Carvalho de Oliveira Pedrosa (Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Escola de Ciências Médicas de Alagoas, Departamento de Pediatria) <lindapedrosa@uol.com.br> Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical) <raaximenes@uol.com.br>
<b>STATUS</b>	<i>Com Secretaria Editorial</i>

**ANEXO D: Parecer do Comitê de ética em pesquisa:**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Sífilis gestacional e congênita: avaliação da vulnerabilidade e validação da nova proposta do Ministério da Saúde para triagem e diagnóstico em gestantes

**Pesquisador:** Pedro Israel Cabral de Lira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 07353712.0.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 136.500

**Data da Relatoria:** 05/11/2012

**Apresentação do Projeto:**

A sífilis na gestação é um evento de vigilância epidemiológica pelos riscos de transmissão fetal. Devido à alta incidência da SC no Brasil, em 1997 o

MS passou a considerar como meta de eliminação o registro de até um caso de SC para 1000 nascidos vivos/ano, que não foi alcançada até o

momento. Do final da década de 90 até 2006 houve uma queda da prevalência brasileira da doença na gestante e parturiente. As taxas passaram de

2,4 a 5,2% para 1,1%, com o Norte aparecendo em primeiro lugar (1,5%), o Nordeste em penúltimo (0,8%) e o Sul com as mais baixas taxas (0,6%).

Foi evidenciado uma baixa testagem para sífilis nas parturientes e gestantes do nosso país. Apenas 16,9% realizaram 2 testes no pré-natal e

apenas 14,1% realizaram os 2 testes no pré-natal e 1 teste no parto, conforme preconiza o MS. Até mesmo entre as parturiente que realizaram 6 ou

mais consultas de pré-natal, apenas 26,2% realizaram os dois testes. A menor cobertura para os dois testes no pré-natal foi no Nordeste (64,2%) e a

maior foi no Sul (86,8%). Paradoxalmente à redução da prevalência da doença na gestante e parturiente, houve um aumento da incidência de SC

em menores de 1 ano, que passou de 0,9 casos por 1000 nascidos vivos em 1998 para 1,9 casos por 1000 nascidos vivos em 2006, com os maiores

coeficientes na região Nordeste (2,4 casos/1000 nascidos vivos) demonstrando um insuficiente

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-800

**UF:** PE **Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



controle da SC, ou um aumento na notificação desta, ou uma subnotificação da sífilis gestacional. Frente ao aumento do número de casos notificados de SC de 1998 a 2006 no Brasil, criou-se em 2007 o Plano Operacional para Redução da Transmissão Vertical do HIV (vírus da imunodeficiência humana) e da Sífilis, do Programa Nacional de DST/AIDS da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, que é baseado em 3 metas: 1. Aumentar a cobertura de testagem para o HIV e sífilis no pré-natal. 2. Aumentar a cobertura de tratamento adequado nas gestantes com sífilis, incluindo o tratamento adequado dos parceiros sexuais. 3. Ampliar a cobertura das ações de profilaxia da transmissão vertical do HIV e da sífilis em gestantes/parturientes em crianças expostas. Apesar das inúmeras políticas em saúde lançadas até o momento, ainda não houve redução das taxas da doença gestacional e congênita. Os planos são voltados ao controle da sífilis e AIDS nos neonatos, porém percebe-se uma maior valorização das ações para redução da transmissão vertical do HIV que do *Treponema pallidum*, não se levando em conta na implementação das políticas de saúde as diferenças regionais nas taxas da sífilis gestacional e congênita. Estas diferenças podem ser reflexo da predominância de diferentes fatores de risco e de vulnerabilidade, o que nos leva a acreditar que estudos regionais destes possam auxiliar na construção de políticas de saúde direcionadas aos problemas identificados em cada região.

#### Objetivo da Pesquisa:

Determinar a validade do teste rápido conjugado (DPP para sífilis) produzido no Brasil em relação ao padrão ouro da pesquisa na triagem e confirmação diagnóstica da sífilis gestacional e estudar aspectos da vulnerabilidade para sífilis gestacional e congênita em mulheres residentes em Recife (e seus conceitos) admitidas para parto ou curetagem pós-parto ou pós-abortamento nas maternidades do estudo.

#### Objetivo Secundário:

Determinar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos, odds ratio (OR) e razão de verossimilhança do teste rápido conjugado (DPP para sífilis) produzido no Brasil em relação ao padrão ouro da pesquisa na triagem e confirmação diagnóstica da sífilis em mulheres admitidas para parto ou curetagem pós-parto ou pós-abortamento nas maternidades do estudo. Identificar características relacionadas à vulnerabilidade individual,

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



programática e social para sífilis gestacional e congênita em mulheres residentes em Recife (e seus conceitos) admitidas para parto ou curetagem pós-parto ou pós-abortamento nas maternidades do estudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os Riscos e Benefícios indicados pelo pesquisador podem ser considerados adequados.

**Riscos:**

Durante a aplicação do questionário as puérperas existe a possibilidade de constrangimento ao responder as perguntas. Durante a coleta do sangue

entre as puérperas reagentes a sífilis existe o risco de desconforto da punção periférica venosa que serão minimizados pela equipe treinada da

pesquisa. A equipe já apresenta experiência em trabalho de campo, adquirida em pesquisas anteriores.

**Benefícios:**

Ao final do estudo, os resultados obtidos serão disponibilizados aos meios de comunicação, comunidade científica e órgãos públicos, para que, a

partir destes seja possível a implementação de um programa que inclua a compreensão da vulnerabilidade em eixos de intervenção a fim de diminuir

os casos de sífilis gestacional e congênita. Pretende-se contribuir para a redução da mortalidade infantil, melhorar a saúde materna e outras

doenças.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Faz-se necessários que a sífilis gestacional e congênita, apesar das várias políticas de saúde adotadas pelos gestores nas últimas duas décadas, continua com taxas

elevadas, principalmente nas regiões mais pobres do país, como o NE. Faz-se necessário validar o novo teste rápido que está sendo implantado no

país, a fim de que se possa conhecer a desempenho deste. Dessa forma o conhecimento da vulnerabilidade para sífilis na região do estudo auxiliará na

construção de políticas de saúde mais adequadas a realidade local.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos apresentados podem ser considerados de acordo com as normas, entretanto está faltando a carta de anuência do HC da UFPE.

**Recomendações:**

Solicita-se que o pesquisador encaminhe a carta de anuência do HC/UFPE, por meio de notificação, na Plataforma Brasil, a fim de evitar maiores transtornos ao desenvolvimento da pesquisa.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepocs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências e existe apenas uma recomendação importante para o projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, por meio de ofício impresso, após a entrega do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE

RECIFE, 01 de Novembro de 2012

---

Assinador por:

GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO  
(Coordenador)

**ANEXO E: TCLE**

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Convido o Sr(a). para participar como voluntário, da pesquisa” Sífilis Gestacional e Congênita: avaliação da vulnerabilidade programática na atenção pré-natal no município do Recife”, que está sob a responsabilidade do pesquisador Pedro Israel Cabral de Lira, endereço: Av. Professor Moraes Rêgo, Departamento de Nutrição, área Nutrição em Saúde Pública- Cidade Universitária – Recife-PE, email: [lirapic@ufpe.br](mailto:lirapic@ufpe.br), telefone 3271-8001. Também participam desta pesquisa as pesquisadoras: Mariana Ramalho, Vilma Macêdo e Luciana Romaguera, telefones para contato: 9874-7254, 2126-3932, 2126-3712.

Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é a do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado(a) de forma alguma.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA**

- Esta pesquisa apresenta como objetivo geral avaliar os aspectos envolvidos na vulnerabilidade programática para sífilis gestacional e congênita na atenção pré-natal no município do Recife;
- Para participar será necessário responder perguntas de um questionário sobre suas práticas e condutas relacionadas ao atendimento pré-natal nesta unidade de saúde;
- O benefício direto aos pesquisados é identificar os nós críticos da atenção pré-natal relacionados a questão da vulnerabilidade programática da sífilis, como benefício indireto do estudo será a sua possível contribuição para o desenvolvimento de políticas estratégicas direcionadas para a realidade local;
- A doença que estamos pesquisando apresenta uma alta prevalência, principalmente em mulheres em idade reprodutiva, transmitindo a infecção para seus bebês que podem apresentar pelo não tratamento abortos, má-formação e morte fetal;
- Garantimos que durante qualquer momento da entrevista você pode desistir da participação retirando o seu consentimento, sem qualquer prejuízo;

- Os questionários desta pesquisa ficarão guardados por um período de 5 (cinco) anos no Departamento de Nutrição da UFPE, localizado na área de nutrição em saúde pública, no seguinte endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, 1235 – Cidade Universitária, Recife-PE CEP: 50.670-901, o responsável pela guarda dos dados é o Professor Dr. Pedro Israel Cabral de Lira.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos no endereço: Avenida da Engenharia, s/n –1º andar sala 4, Cidade Universitária, Recife-PE  
CEP: 50-740-600      Tel: 2126-8588      E-mail: [cepccs@ufpe.br](mailto:cepccs@ufpe.br)

Pedro Israel Cabral de Lira  
CPF 113682254-20

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO  
(A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Sífilis Gestacional e Congênita: avaliação da vulnerabilidade programática na atenção pré-natal no município do Recife”, como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar

Testemunha 1 \_\_\_\_\_

Testemunha 2 \_\_\_\_\_

**ANEXO F: Formulário da pesquisa:**



**REGISTRO DA PESQUISA:**

---

**SÍFILIS GESTACIONAL E CONGÊNITA: AVALIAÇÃO DA  
VULNERABILIDADE E VALIDAÇÃO DA NOVA PROPOSTA DO  
MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRIAGEM E DIAGNÓSTICO EM  
GESTANTES**

---

**ENTREVISTA SEMI-ESTRUTURADA**

**APOIO**  
CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO  
CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO – CNPq  
FUNDAÇÃO DE AMPARO À CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
DO ESTADO DE PERNAMBUCO - FACEPE

**COORDENAÇÃO DE EXECUÇÃO**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA  
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
TROPICAL

**2014**

VDRL REAGENTE (CASO) |\_\_| |VDRL NR (CONTROLE 1) |\_\_| |VDRL NR (CONTROLE 2) |\_\_|

### INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO:

38. Consultar o resultado do exame de **VDRL** no prontuário ou livro do laboratório antes da entrevista para verificar se trata de caso de sífilis gestacional
39. Ao identificar o caso positivo imediatamente selecione os dois controles que são as pacientes internadas subsequentes
40. Para todo questionário, preencher **8** ou **88** para **NÃO SE APLICA** e **9** ou **99** para **NÃO INFORMADO**.
41. Antes de iniciar cada bloco há um parágrafo que deve ser lido em sua integridade com objetivo de diminuir as dificuldades das perguntas.

### I. IDENTIFICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

I. Nome da Maternidade	
II. N° do Prontuário	
III. N° do Cartão SUS	
IV. Data de admissão  __ __ / __ __ / __ __	
V. Data da entrevista __ __ / __ __ / __ __	VI. Nome do entrevistador:
VII. 1 <sup>o</sup> Revisão  __ __ / __ __ / __ __	
VIII. 2 <sup>o</sup> Revisão  __ __ / __ __ / __ __	
IX. Digitado em  __ __ / __ __ / __ __	X. Nome do digitador

*Para ser preenchido pelo entrevistador de Campo*

A respondente é portadora de alguma deficiência que a incapacite de responder? 1. Sim    2. Não	__
--	----



<p><b>15.</b> Sua família recebeu alguma contribuição em dinheiro de pessoas que não moram com você (<i>parentes, ex-cônjuges, amigos</i>) no <b>último mês</b>? (<b>Se não, vá para questão 17</b>) 1. Sim 2. Não</p>	<input type="checkbox"/> CONT																		
<p><b>16.</b> Qual foi o valor?  __ __  __ , __ __ </p>																			
<p><b>17.</b> Sua família pediu dinheiro emprestado a alguém de fora para completar as despesas da casa, no <b>último mês</b>? (<b>Se não, vá para questão 19</b>) 1. Sim 2. Não</p>	<input type="checkbox"/> EMPRES																		
<p><b>18.</b> Qual foi o valor?  __ __  __ , __ __ </p>																			
<p><b>19.</b> Você sabe lê e escrever? (<b>Se não, vá para questão 21</b>) 1. Sim 2. Não</p>	<input type="checkbox"/> LESCR																		
<p><b>20.</b> Você estudou até que série? (<b>Considerar a última série concluída</b>)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Escor</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1. Analfabeto/Primário incompleto</td> <td>Analfabeto/Fundamental 1 incompleto</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2. Primário Completo</td> <td>Fundamental 1 completo/Fundamental 2 incompleto</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3. Ginásial Completo</td> <td>Fundamental 2 completo/Médio Incompleto</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>4. Colegial Completo</td> <td>Médio Completo/Superior incompleto</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>5. Superior Completo</td> <td>Superior Completo</td> <td>8</td> </tr> </table>		Escor		1. Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/Fundamental 1 incompleto	0	2. Primário Completo	Fundamental 1 completo/Fundamental 2 incompleto	1	3. Ginásial Completo	Fundamental 2 completo/Médio Incompleto	2	4. Colegial Completo	Médio Completo/Superior incompleto	4	5. Superior Completo	Superior Completo	8	<input type="checkbox"/> ESCOL
	Escor																		
1. Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/Fundamental 1 incompleto	0																	
2. Primário Completo	Fundamental 1 completo/Fundamental 2 incompleto	1																	
3. Ginásial Completo	Fundamental 2 completo/Médio Incompleto	2																	
4. Colegial Completo	Médio Completo/Superior incompleto	4																	
5. Superior Completo	Superior Completo	8																	
<p><b>21.</b> Você trabalhou alguma vez na vida? (<b>Se sim, vá para questão 23, Se não vá para 22</b>) 1. Sim 2. Não</p>	<input type="checkbox"/> TRABVIDA																		
<p><b>22.</b> Porque você nunca trabalhou? (<b>Ao responder, vá para questão 26</b>) 1. Sou dona de casa 3. Aposentada 2. Apenas estudo 4. Outro</p>	<input type="checkbox"/> NUNTRAB																		
<p><b>23.</b> Neste momento você está trabalhando? (<b>Se não, vá para questão 26</b>) 1. Sim 2. Não</p>	<input type="checkbox"/> TRABATU																		
<p><b>24.</b> Como é a situação deste seu atual trabalho? (<b>Ler todas as opções</b>)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>1. Trabalha com carteira assinada</td> <td>2. Trabalha sem carteira assinada</td> <td>3. Servidora pública (municipal, estadual, federal ou militar)</td> </tr> <tr> <td>4. Empregadora</td> <td>5. Autônoma</td> <td>6. Cooperativada</td> </tr> <tr> <td colspan="3">7. Outro _____</td> </tr> </table>	1. Trabalha com carteira assinada	2. Trabalha sem carteira assinada	3. Servidora pública (municipal, estadual, federal ou militar)	4. Empregadora	5. Autônoma	6. Cooperativada	7. Outro _____			<input type="checkbox"/> SITRAB									
1. Trabalha com carteira assinada	2. Trabalha sem carteira assinada	3. Servidora pública (municipal, estadual, federal ou militar)																	
4. Empregadora	5. Autônoma	6. Cooperativada																	
7. Outro _____																			
<p><b>25.</b> Na maior parte do tempo, o dinheiro que você ganha (<b>Ler todas as opções</b>) 1. É a única fonte de renda 2. É usado para complementar a renda da família 3. É usado apenas para seu sustento pessoal 4. Outro _____</p>	<input type="checkbox"/> DINTRAB																		
<p><b>26.</b> Seu atual companheiro encontra-se trabalhando no momento? 1. Sim 2. Não</p>	<input type="checkbox"/> COMPTRAB																		
<p><b>27.</b> Quem é o provedor (a) de seu domicílio? (<b>Explicar o que é chefe da família</b>) 1. Eu mesma 2. Meu Companheiro 3. Outra pessoa da família 4. Outro _____</p>	<input type="checkbox"/> CHEFAM																		
<p><b>28.</b> Qual o grau de instrução do provedor de sua casa? (<b>Considerar a última série concluída</b>)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Escor</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1. Analfabeto/Primário incompleto</td> <td>Analfabeto/Fundamental 1 incompleto</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2. Primário Completo</td> <td>Fundamental 1 completo/Fundamental 2 incompleto</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3. Ginásial Completo</td> <td>Fundamental 2 completo/Médio Incompleto</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>4. Colegial Completo</td> <td>Médio Completo/Superior incompleto</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>5. Superior Completo</td> <td>Superior Completo</td> <td>8</td> </tr> </table>		Escor		1. Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/Fundamental 1 incompleto	0	2. Primário Completo	Fundamental 1 completo/Fundamental 2 incompleto	1	3. Ginásial Completo	Fundamental 2 completo/Médio Incompleto	2	4. Colegial Completo	Médio Completo/Superior incompleto	4	5. Superior Completo	Superior Completo	8	<input type="checkbox"/> ESCHEF
	Escor																		
1. Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/Fundamental 1 incompleto	0																	
2. Primário Completo	Fundamental 1 completo/Fundamental 2 incompleto	1																	
3. Ginásial Completo	Fundamental 2 completo/Médio Incompleto	2																	
4. Colegial Completo	Médio Completo/Superior incompleto	4																	
5. Superior Completo	Superior Completo	8																	

“Agora, vou lhe fazer algumas perguntas sobre seu domicílio e coisas que você pode ter ou não ter na sua casa”

29. Quantas salas e quartos têm na sua casa? ( <b>Colocar o total</b> ) __  __	__  __  NQART
30. Quantos banheiros têm na sua casa? ( <b>Colocar o total</b> ) __  __	__  __  NBANH
31. Quantos rádios tem em sua casa ? 0. Nenhum 1. Apenas um 2. Dois 3. Três 4. Quatro e mais	__  NRADIO
32. Quantas geladeiras tem em sua casa? 0. Nenhum 1. Apenas uma 2. Dois 3. Três 4. Quatro e mais	__  NGELA
33. Quantos freezers tem em sua casa? ( <i>aparelho independente ou parte de geladeira duplex</i> ) 0. Nenhum 1. Apenas um 2. Dois 3. Três 4. Quatro e mais	__  NFREEZER
34. Quantos DVD ou vídeo cassete tem em sua casa? 0. Nenhum 1. Apenas um 2. Dois 3. Três 4. Quatro e mais	__  NDVD
35. Quantas máquinas de lavar roupa tem em sua casa? ( <i>não incluir tanquinho</i> ) 0. Nenhum 1. Apenas um 2. Dois 3. Três 4. Quatro e mais	__  NLAVAROU
36. Quantas televisões em cores tem em sua casa 0. Nenhum 1. Apenas um 2. Duas 3. Três 4. Quatro e mais	__  __  NTELEV
37. Quantos carros particulares tem em sua casa? 0. Nenhum 1. Apenas um 2. Dois 3. Três 4. Quatro e mais	__  NCARRO
38. Quantas empregadas mensalistas tem em sua casa? ( <i>5 dias ou mais por semana</i> ) 0. Nenhum 1. Apenas um 2. Dois 3. Três 4. Quatro e mais	__  NEMPREG
39. Seu domicílio está cadastrado em uma unidade de saúde da família (USF)? 1. Sim 2. Não	__  CADPSF
40. Com que frequência o seu domicílio recebe visita de agente comunitário de saúde (ACS) ? 1. Todo mês 2. De 2 em 2 meses 3. De 4 em 4 meses 4. De 6 em 6 meses 5. Uma vez ao ano 6. Nunca recebeu visita	__  VACS
41. Você ou alguém de sua família no <b>último ano</b> participou de atividade de promoção da saúde: caminhadas, intervenção educativa como uma palestra sobre assunto de saúde promovida pela unidade de saúde do seu bairro? 1. Sim 2. Não	__  ATIPROM
42. Você possui plano de saúde privado? ( <i>Se não = item 4, vá para questão 49</i> ) 1. Sim, apenas médico 2. Sim, apenas odontológico 3. Sim, médico e odontológico 4. Não possui plano de saúde privado	__  PLANO
43. Você tem quantos planos de saúde (médico ou odontológico) privado? 1. Um 2. Dois 3. Três 4. Mais de três	__  NPLANO
44. O plano de saúde (único ou principal) que você possui é de instituição de assistência de servidor público (municipal, estadual ou militar)? 1. Sim 2. Não	__  TIPLANO
45. Há quanto tempo sem interrupção você possui esse plano de saúde (único ou principal)? 1. Até 6 meses 2. Mais de 6 meses 3. Mais de 1 ano até 4. Mais de 2 anos até 1 ano 2 anos	__  TEMPLANO



61. Você recebeu alguma orientação do profissional de saúde sobre o hábito de ingerir bebida alcoólica durante a gravidez? 1. Sim, qual? _____ 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>ORIENTALC</b>
62. Você <b>alguma vez na vida</b> usou outras drogas? ( <b>Se não, vá para questão 67</b> ) 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>DROGA</b>
63. Que idade você tinha quando começou a usar estas drogas? ____ ____  anos	<input type="checkbox"/> <b>IDADROGA</b>
64. <b>Alguma vez na vida</b> você usou droga injetável? 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>DROGAVEIA</b>
65. <b>Durante esta gravidez</b> você usou alguma droga? ( <b>Se não, vá para questão 67</b> ) 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>DROGESTA</b>
66. Que tipo de droga você usou? _____	<input type="checkbox"/> <b>TIPDROGA</b>
67. Seu atual companheiro usa ou já usou drogas? ( <b>Se não, vá para questão 69</b> ) 1. Sim, atualmente ele faz uso 2. Sim, já usou 3. Não	<input type="checkbox"/> <b>DROGCOMP</b>
68. Que tipo de droga ele usa ou usou? _____	<input type="checkbox"/> <b>TIPDROGA2</b>
69. Você recebeu alguma orientação do profissional de saúde sobre o uso de drogas durante a gravidez? 1. Sim, qual? ----- 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>ORIENTDRO</b>
70. Nas relações sexuais você costuma utilizar a camisinha? ( <b>Se não, vá para questão 74</b> ) 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>USOPRES</b>
71. Com que frequência você costuma utilizar a camisinha nas relações sexuais? 1. Sempre 2. Frequentemente 3. Às vezes 4. Raramente	<input type="checkbox"/> <b>FREPRES</b>
72. Quem geralmente sugere o uso da camisinha? ( <b>Ler todas as opções</b> ) 1. Eu mesma 2. Os dois (Eu e meu parceiro) 3. Meu parceiro 4. Um Profissional de Saúde	<input type="checkbox"/> <b>SUGPRES</b>
73. Seu companheiro já se recusou utilizar a camisinha? ( <b>Ler todas as opções</b> ) ( <b>Se resposta= 4, vá para 75</b> ) 1. Sempre 2. Frequentemente 3. Às vezes 4. Nunca	<input type="checkbox"/> <b>RECPRES</b>
74. Quais os motivos para você não utilizar a camisinha nas relações sexuais? 1. _____ 2. _____	
75. <b>No último ano</b> , quantos parceiro(s) sexuais você teve? ( <b>Não ler as opções</b> ) 1. Apenas 1 parceiro 2. Apenas 2 parceiros 3. Apenas 3 parceiros 4. Mais de 3 parceiros	<input type="checkbox"/> <b>NPARC</b>
76. Quando foi a última vez que você fez o exame preventivo para câncer de colo do útero? ( <b>Se nunca fez = 5, vá para questão 78</b> ) 1. Menos de 1 ano atrás 2. De 1 ano a menos de 2 anos 3. De 2 anos a menos de 3 anos 4. 3 anos ou mais 5. Nunca fez	<input type="checkbox"/> <b>PREVENT</b>
77. O seu último preventivo foi feito no SUS? 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>PREVSUS</b>
78. Você já teve alguma doença transmitida através das relações sexuais? 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>DST</b>

<b>79. Pensando <u>no último ano ou alguma vez na vida</u>, você notou/percebeu a presença de alguma alteração nas partes genitais/ anais do tipo: <u>(Ler todas as opções)</u>  <u>(Caso responda 2 ou 3 para todas as afirmativas, vá para 83)</u> </b>		<input type="checkbox"/> <b>ULCEANO</b> <input type="checkbox"/> <b>ULCEVIDA</b>
79.a Úlcera ou Ferida genital/anal (presença de lesão anogenital)	<u>No último ano:</u> 1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar <u>Alguma vez na vida:</u> 1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar	<input type="checkbox"/> <b>CORRIANO</b> <input type="checkbox"/> <b>CORRVIDA</b>
79.b Corrimento Vaginal: (presença de corrimento amarelado, purulento e cor odor)	<u>Nos último ano:</u> 1.Sim 2.Não 3. Não sabe informar <u>Alguma vez na vida:</u> 1.Sim 2.Não 3. Não sabe informar	<input type="checkbox"/> <b>VERRUANO</b> <input type="checkbox"/> <b>VERRUVIDA</b>
79. c Verrugas genitais/anais: (feridas de bordas elevadas)	<u>No último ano:</u> 1.Sim 2.Não 3. Não sabe informar <u>Alguma vez na vida:</u> 1.Sim 2.Não 3. Não sabe informar	<input type="checkbox"/> <b>SIFANO</b> <input type="checkbox"/> <b>SIFVIDA</b>
79d. Sífilis	<u>No último ano:</u> 1.Sim 2.Não 3. Não sabe informar <u>Alguma vez na vida:</u> 1.Sim 2.Não 3. Não sabe informar	<input type="checkbox"/> <b>SIFANO</b> <input type="checkbox"/> <b>SIFVIDA</b>
79.e Outro _____		
<b>80. Você realizou o tratamento para alguma das doenças (s) ?</b> 1.Sim 2. Não		<input type="checkbox"/> <b>TRATDST</b>
<b>81. Você recorda o tratamento que você fez? (Escrever como a entrevistada referir. )</b> ----- ----- ---		
<b>82. Seu parceiro na época foi tratado também?</b> 1.Sim 2. Não		<input type="checkbox"/> <b>TRATPARC</b>

#### IV. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS, DADOS DA GESTAÇÃO ATUAL E ELEMENTOS DA VULNERABILIDADE PROGRAMÁTICA PARA SÍFILI

*Agora vamos fazer algumas perguntas sobre as gestações passadas e a gravidez atual*

<b>83. Qual a sua idade quando teve sua 1ª relação sexual?</b>  __   __  anos	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/> <b>COITARCA</b>
<b>84. Qual a sua idade quando engravidou pela 1ª vez?</b>  __   __  anos	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/> <b>1GRAV</b>
<b>85. Quantas vezes você já esteve grávida? (Incluir a atual)</b>  __   __	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/> <b>NGRAV</b>
<b>86. Você já teve algum aborto provocado ou espontâneo? (Se não, vá para questão 88)</b> 1. Sim, tive _____ abortos      Data do último aborto: 2. Não	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/> <b>ABORT</b>
<b>87. Quantos abortos foram espontâneos? (natural)</b>  __   __	<input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/> <b>ESPABORT</b>
<b>88. Qual foi a data do seu 1ª parto?</b> Data:  __   __  /  __   __  /  __   __	





<b>117. Onde você ouviu, leu ou recebeu informações sobre sífilis? (Ler todas opções).</b>					<input type="checkbox"/>	<b>INFSIFPS</b>
117 a	1. Posto de Saúde	1. Sim	2. Não	3. Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>INFSIFCA</b>
117 b	2. Cartaz/Folder	1. Sim	2. Não	3. Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>INFSIFES</b>
117 c	3. Escola	1. Sim	2. Não	3. Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>INFSIFIN</b>
117d	4. Internet	1. Sim	2. Não	3. Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>INFSIFAM</b>
117 e	5. Amigos	1. Sim	2. Não	3. Não sei Informar		
<i>Agora, vou ler uma pergunta e respostas sobre a forma de transmissão da sífilis. Gostaria que respondesse <b>Sim</b> ou <b>Não</b> em cada afirmativa e caso não saiba, responda <b>Não sei informar</b> (Ler todas opções).</i>						
<b>118. Quais as formas de transmissão da sífilis que você conhece?</b>						
		1.Sim	2.Não	3.Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>TRANSAG</b>
118. a	Através de seringas e agulhas infectadas				<input type="checkbox"/>	<b>TRANSRN</b>
118.b	A gestante com sífilis pode transmitir (passar) a doença para o seu bebê	1.Sim	2.Não	3.Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>TRANSBEI</b>
118.c	Através de beijos na boca ou abraço com pessoa infectada pode-se adquirir a sífilis.	1.Sim	2.Não	3.Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>TRANSCOP</b>
118.d	Compartilhando copos, talheres, pratos com pessoas infectadas	1.Sim	2.Não	3.Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>TRANSWC</b>
118.e	Usando o mesmo banheiro que uma pessoa infectada	1.Sim	2.Não	3.Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>TRANSCA</b>
118.f	Através das relações sexuais (sexo oral, anal) sem camisinha com parceiro infectado	1.Sim	2.Não	3.Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>M</b>
118.g	Através de transfusão de sangue infectado	1.Sim	2.Não	3.Não sei Informar	<input type="checkbox"/>	<b>TRANSANG</b>
<b>119. No Pré-natal você fez exame de sífilis na USF pelo método “gota espessa” (furando o dedo)?(Explicar)</b>					<input type="checkbox"/>	<b>TESPN</b>
1. Sim 2. Não 3. Não fez o PN						
<b>120. Foi solicitado exame de sanguena 1ª consulta de Pré-natal? (Se 2 ou 3= não, vá para 126)</b>					<input type="checkbox"/>	<b>1TESTPN</b>
1. Sim 2. Não 3. Não fez o PN						
<b>121. O profissional de saúde informou os exames que estava pedindo?</b>					<input type="checkbox"/>	<b>CONHTEST</b>
1. Não fui informada dos exames 2. Sim, para sífilis e HIV 3. Sim, apenas para HIV						
<b>122. Você fez os exames de sangue em que tipo de laboratório? (Ler todas opções).</b>					<input type="checkbox"/>	<b>TIPOLAB</b>
<b>(Se 5= não, vá para 126)</b>						
1.Particular 2. Particular conveniado ao município 3.Público						
4. Colhi na USF/Posto e enviaram ao laboratório do município 5. Não Fiz						
<b>123. Foi fácil realizar os exames de laboratório durante o Pré-Natal?</b>					<input type="checkbox"/>	<b>FACTEST</b>
1. Sim 2. Não						
<b>124. Quanto tempo você aguardou para receber o exame de laboratório? (média de dias)</b>					<input type="text"/>	<b>TEMPTEST</b>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dias						
<b>125. Em que momento você soube o resultado dos exames solicitados na 1ª consulta? (Ler todas opções).</b>					<input type="checkbox"/>	<b>MOMRES</b>
1. Nas consultas do pré-natal 2. No momento do parto 3. Ainda não recebi						

<b>126.</b> Você foi informada se a USF que fez o PN dispõe de camisinha masculina ou feminina, benzetacil para prevenir e tratar as doenças sexualmente transmissíveis? 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>DISPONUS</b>						
<b>127.</b> Ao ser internada na maternidade você sabe se o exame de sífilis foi colhido? 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>SABVDMA T</b>						
<b>128.</b> Você sabe o resultado deste exame? 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>SABREVD MT</b>						
<b>129.</b> Anotar o resultado do VDRL na maternidade. <b><u>(Confirmar no prontuário ou no laboratório. Não pergunte a paciente) Lembrar que o HAM faz o 1 TR para sífilis e depois o VDRL, e que muitas fazem T.treponêmico nas pacientes com VDRL positivo</u></b> <table border="1" data-bbox="320 685 1289 819"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 685 730 730">Data</th> <th data-bbox="730 685 1289 730">Titulação do VDRL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 730 730 775"> _ _ / _ _ / _ _ </td> <td data-bbox="730 730 1289 775"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 775 730 819"></td> <td data-bbox="730 775 1289 819"></td> </tr> </tbody> </table>	Data	Titulação do VDRL	_ _ / _ _ / _ _				<input type="checkbox"/> <b>REVDMAT (coordenador da pesquisa)</b>
Data	Titulação do VDRL						
_ _ / _ _ / _ _							
<b>130.</b> Você sabe o resultado do exame de HIV realizado na maternidade? <b><u>(Confirmar no prontuário ou no laboratório)</u></b> 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizou	<input type="checkbox"/> <b>RESTRHIV</b>						
<b>131.</b> Com quantos meses de gestação a entrevistada estava quando foi solicitado o 1 exame de sífilis? <b><u>(Preenchimento pelo Coordenador da pesquisa)</u></b>  _ _  meses	<input type="checkbox"/> <b>1VDRL (Preenchido pelo coordenador)</b>						
<b>132.</b> Qual foi o resultado do exame? <b><u>(Preenchimento pelo Coordenador da pesquisa)</u></b> 1. Positivo 2. Negativo 3. Não sabe do resultado	<input type="checkbox"/> <b>RES1VDRL (Preenchido pelo coordenador)</b>						
<b>133.</b> <b>Se positivo</b> , anotar o resultado -----	<input type="checkbox"/> <b>TIT1VDRL (Preenchido pelo coordenador)</b>						
<b>134.</b> O Profissional de saúde do PN pediu um 2 <sup>o</sup> exame de sífilis após o sexto mês de gestação? 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>2VDRL (Preenchido pelo coordenador)</b>						
<b>135.</b> Qual foi o resultado deste 2 <sup>o</sup> exame? <b><u>(Preenchimento pelo Coordenador da pesquisa)</u></b> 1. Positivo 2. Negativo 3. Não sabe do resultado 4. Não foi solicitado	<input type="checkbox"/> <b>RES2VDRL (Preenchido pelo coordenador)</b>						
<b>BLOCO DESTINADO SAOS CASOS DE SÍFILIS GESTACIONAL</b> <i>Aplicar apenas em mulheres com resultado de VDRL positivo ou teste rápido de sífilis positivo na maternidade.</i> <b>Confirme as informações no prontuário</b>							
<b>136.</b> Você fez a medicação para sífilis durante o Pré-natal? <b><u>(Se sim, vá para questão 139)</u></b> 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/> <b>TRATGEST</b>						

<p><b>137.</b> Por que não fez o tratamento? <b>(Ao responder, vá para questão 142)</b></p> <p>1. Dificuldade de acesso  2. Questões pessoais (não quis tratar, tive medo do tratamento)  3. Dificuldade financeira (não tinha dinheiro para passagem ao hospital)  4. Não tratei porque tive o diagnóstico apenas na maternidade  5. Outro-----</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>NTRATGES</b></p>
<p><b>138.</b> Qual foi o tratamento que você fez?</p> <p>1. Benzetacil 2 injeções de uma vez só  2. Benzetacil 2 injeções (no mesmo dia), por semana, durante 2 semanas  3. Benzetacil 2 injeções (no mesmo dia), por semana, durante 3 semanas  4. Outro-----</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>MEDSIFGES</b></p>
<p><b>139.</b> Término do Tratamento:  _ _ / _ _ / _ _   <b>Restante da questão preenchida pelo coordenador da pesquisa</b></p> <p>O tratamento terminou:</p> <p>1. Com + de 30 dias antes do parto ou internamento  2. Com 30 dias ou menos antes do parto ou internamento  3. Ainda estou em tratamento  4. Outra situação</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>TERMTRAT</b>  (Preenchida pelo coordenador da pesquisa)</p>
<p><b>140.</b> Você fez um novo exame de sífilis após terminar o tratamento? <b>(Se a resposta for item 2 e 3, vá para questão 142)</b></p> <p style="text-align: center;">1. Sim 2. Não 3. Ainda estou em tratamento</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>NOVOVD</b></p>
<p><b>141.</b> Em que local realizou o tratamento para sífilis?</p> <p>1. Na USF que fiz o PN  2. Na Policlínica, UP de referência  3. Na maternidade  4. Em outro local</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>LOCALTRAT</b></p>
<p><b>142.</b> O seu parceiro realizou exame para sífilis (VDRL)? <b>(Se não ou não sabe informar, vá para 144)</b></p> <p style="text-align: center;">1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>VDRLPARC</b></p>
<p><b>143.</b> Caso afirmativo, pergunte a mulher o resultado do VDRL do parceiro:</p> <p style="text-align: center;">1. Negativo 2. Positivo</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>REVDPARC</b>  (preenchido pelo coordenador)</p>
<p><b>144.</b> Seu parceiro realizou o tratamento prescrito? <b>(Se sim, vá para questão 146)</b></p> <p style="text-align: center;">1. Sim 2. Não</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>TRATPARC</b></p>
<p><b>145.</b> Por que seu parceiro não fez o tratamento? <b>(Ao responder, vá para questão 147)</b></p> <p>1. Dificuldade de acesso (não tinha o medicamento)  2. Questões pessoais (não quis tratar, teve medo do tratamento)  3. Dificuldade financeira (não tinha dinheiro para passagem ao hospital)  4. Não tratei porque tive o diagnóstico apenas na maternidade  5. Outro _____</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>NTRATPARC</b></p>
<p><b>146.</b> Você sabe qual foi a medicação passada para seu parceiro se tratar da sífilis?</p> <p>1. Ele usou Benzetacil 2 injeções de uma vez só  2. Ele usou Benzetacil 2 injeções (no mesmo dia), por semana, durante 2 semanas  3. Ele usou Benzetacil 2 injeções (no mesmo dia), por semana, durante 3 semanas  4. Outro-----</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>MEDPARC</b></p>
<p><b>147.</b> Seu parceiro repetiu o exame de sífilis (VDRL), depois de ter feito o tratamento?</p> <p style="text-align: center;">1. Sim 2. Não 3. Ele ainda está em tratamento</p>	<p style="text-align: center;"> _   <b>PARCONTR</b></p>

<p><b>148.</b> Você recebeu alguma orientação do profissional do pré-natal sobre cuidados durante o tratamento para sífilis? <b>(Ler todas opções).</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim, uso do preservativo (camisinha) durante o tratamento</li> <li>2. Sim, uso do preservativo (camisinha) após o tratamento</li> <li>3. Sim, uso do preservativo (camisinha) durante e após o tratamento</li> <li>4. Sim, Outra orientação -----</li> <li>5. Não recebi orientação</li> </ol>	<input type="checkbox"/> <b>ORIPREV</b>
<p><b>149.</b> Classificação do tratamento <b>(preenchida pelo coordenador da pesquisa)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sífilis adequadamente tratada</li> <li>2. Sífilis inadequadamente tratada</li> <li>3. Sífilis não tratada</li> </ol>	<input type="checkbox"/> <b>CLASTRAT</b>
<p><b><u>Se a entrevistada tiver tido conhecimento apenas na maternidade do resultado positivo do VDRL, perguntar:</u></b></p>	
<p><b>150.</b> Você recebeu orientação na maternidade para o tratamento do parceiro?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recebi</li> <li>2. Não Recebi nenhuma orientação</li> </ol>	<input type="checkbox"/> <b>ORIENTPARC</b>
<p><b>151.</b> Qual o tratamento passado para você na maternidade?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benzetacil 2 injeções de uma vez só</li> <li>2. Benzetacil 2 injeções (no mesmo dia), por semana, durante 2 semanas</li> <li>3. Benzetacil 2 injeções (no mesmo dia), por semana, durante 3 semanas</li> <li>4. Outro-----</li> </ol>	<input type="checkbox"/> <b>TRATMART</b>
<p><b>152.</b> Este caso foi notificado pela Vigilância Epidemiológica do serviço de saúde ?</p> <p style="text-align: center;">1. Sim      2. Não</p> <p><b>Procurar o serviço de CCIH ou epidemiologia da maternidade para verificar</b></p>	<input type="checkbox"/> <b>NOTSIFMAT</b>

## V- ELEMENTOS DA VULNERABILIDADE SOCIAL

*“Agora vamos conversar sobre certas situações que qualquer um de nós, alguma vez pode se encontrar. Gostaria de saber com que frequência você contaria com alguém, em cada uma dessas situações, caso você precisasse”. Vou te fazer perguntas e peço que responda Nunca, raramente, às vezes, quase sempre ou sempre.*

<b><u>Se você precisar, com que frequência...</u></b>	<b>0 - Nunca</b> <b>2. Às vezes</b> <b>4. Sempre</b>	<b>1. Raramente</b> <b>3. Quase sempre</b>
<p><b>153.</b> Você conta com alguém que te ajude, se ficar de cama?</p>	<input type="checkbox"/> <b>APOIOCAM</b>	
<p><b>154.</b> Você conta com alguém para te ouvir, quando você precisa falar?</p>	<input type="checkbox"/> <b>APOIOUV</b>	
<p><b>155.</b> Você conta com alguém para te dar bons conselhos em uma situação de crise?</p>	<input type="checkbox"/> <b>APOIOCRI</b>	
<p><b>156.</b> Você conta com alguém para te levar ao médico?</p>	<input type="checkbox"/> <b>APOIOMED</b>	
<p><b><u>Se você precisar, com que frequência...</u></b></p>		
<p><b>157.</b> Você conta com alguém que demonstre amor e afeto por você?</p>	<input type="checkbox"/> <b>APOIOAM</b>	

158.	Você conta com alguém para se divertir junto?	<input type="checkbox"/>	APOIODIV
159.	Você conta com alguém para te dar informação que ajude a compreender uma determinada situação?	<input type="checkbox"/>	APOIOINF
160.	Você conta com alguém em que confiar ou para falar de você ou sobre seus problemas?	<input type="checkbox"/>	APOIOPRO
<b><i>Se você precisar, com que frequência...</i></b>			
161.	Você conta com alguém que lhe dê um abraço?	<input type="checkbox"/>	APOIOABR
162.	Você conta com alguém com quem relaxar?	<input type="checkbox"/>	APOIOREL
163.	Você conta com alguém para preparar suas refeições, se você não puder preparar?	<input type="checkbox"/>	APOIOREF
<b><i>Se você precisar, com que frequência...</i></b>			
164.	Você conta com alguém de quem você realmente quer conselhos?	<input type="checkbox"/>	APOIOCON
165.	Você conta com alguém com quem distrair a cabeça?	<input type="checkbox"/>	APOIOCAB
166.	Você conta com alguém para ajudá-lo nas tarefas diárias, se ficar doente?	<input type="checkbox"/>	APOIOTAR
167.	Você conta com alguém para compartilhar suas preocupações e medos mais íntimos?	<input type="checkbox"/>	APOIOPRE
<b><i>Se você precisar, com que frequência...</i></b>			
168.	Você conta com alguém para dar sugestões sobre como lidar com um problema pessoal?	<input type="checkbox"/>	CONSUGES
169.	Você conta com alguém com quem fazer coisas agradáveis?	<input type="checkbox"/>	CONAGRA
170.	Você conta com alguém que compreenda seus problemas?	<input type="checkbox"/>	CONPREEN
171.	Você conta com alguém que você ame e que faça você se sentir querida?	<input type="checkbox"/>	CONAMOR
<b><i>“Agora vou fazer algumas perguntas sobre a sua participação na sociedade”</i></b>			
172.	Você é ou já foi membro de alguma associação ou grupo nos últimos três anos? (Se não, vá para 174) 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/>	MEMBASSO
173.	Qual associação você é ou já foi membro? (Ler todas as opções) 1. Sim 2. Não	<input type="checkbox"/>	TIPOASSOC
173a.	Grupo Religioso <input type="checkbox"/>	173e.	Partido Político <input type="checkbox"/>
173b.	Associação Comunitária <input type="checkbox"/>	173f.	Clube esportivo <input type="checkbox"/>
173c.	Associação de Pais e mestres <input type="checkbox"/>	173g.	Outro <input type="checkbox"/>
173d.	Sindicato <input type="checkbox"/>		
<b><i>O quanto você concordaria com as seguintes afirmações:</i></b> <b>NÃO LER COM ENTONAÇÃO DE PERGUNTA!</b>		<b>0 - Não concordo</b> <b>1- Concordo Mais ou Menos</b> <b>2- Concordo</b>	
174.	As pessoas da sua redondeza estão dispostas a ajudar os seus vizinhos.	<input type="checkbox"/>	VIZAJUD
175.	A sua vizinha é unida e amiga	<input type="checkbox"/>	VIZAMIG
176.	As pessoas da sua vizinhança são confiáveis	<input type="checkbox"/>	VIZACONF



191e. Por sua profissão ou ocupação?  __	191f. Por ter uma DST, se for o caso?  __
191g. Por ser HIV positivo, se for o caso?  __	191h. Por causa de doença ou incapacidade?  __
191i. Por sua idade?  __	191j. Por causa de sua aparência física?  __
191l. Outro (Especifique: _____)	
192. Você costuma procurar o mesmo lugar, mesmo médico ou mesmo serviço de saúde quando precisa de atendimento de saúde? 1. Sim 2. Não	__  ATENDPRE
193. Nesta gravidez por alguma intercorrência você procurou atendimento de saúde: (Ler e marcar as opções) (Se não, vá para 194) 1. Sim 2. Não	__  ATENDOUT
193a. Farmácia  __	193b. Posto (PSF)/ centro de saúde  __
193c. Consultório Particular  __	193d. Ambulatório Público  __
193e. Ambulatório de hospital  __	193f. UPA ou emergência  __
193g. Agente Comunitário de Saúde  __	
194. Na última vez que você obteve medicamentos de uso contínuo, você recebeu gratuitamente? (Se a resposta for 1, vá para 196) 1. Todos os medicamentos 2. Recebi uma parte 3. Nenhum medicamentos	__  MEDGRAT
195. Do(s) medicamento(s) de uso contínuo que não recebeu gratuitamente, você comprou: 1. Todos os medicamentos 2. Parte dos medicamentos 3. Nenhum medicamentos	__  COMP MED
196. Quando você foi ao dentista pela última vez? 1. Menos de 1 ano 2. De 1 ano a menos de 2 anos 3. De 2 anos a menos de 3 anos 4. 3 anos ou mais 5. Nunca foi ao dentista	__  DENTISTA
<i>“Agora gostaria de saber a sua opinião sobre o governo e a política”</i>	
<b>O quanto você concordaria com a seguinte afirmação</b>	<b>0 - Não concordo</b>
<b>NÃO LER COM ENTONAÇÃO DE PERGUNTA!</b>	<b>1- Concordo Mais ou Menos</b>
	<b>2- Concordo</b>
197. Você acha que os governantes não ligam muito para o que pessoas como você pensam	__  GOVPREO
198. Partidos políticos só estão interessados nos votos das pessoas, mas não nas opiniões delas	__  GOVINT
199. No geral, as pessoas que nós elegemos, rapidamente perdem contato com as pessoas que elegeram	__  POLIPERD
200. Pessoas como você não influenciam, não são ouvidas no que o governo faz	__  PESNEGLI
201. Como você classificaria seu estado de saúde: 1. Muito bom 2. Bom 3. Regular 4. Ruim 5. Muito ruim	__  SAUDE
202. Antes de ficar grávida você praticava exercício físico? 1. Sim 2. Não	__  GINASTICA
<i>“Vamos realizar perguntas em relação a conflitos e acesso a justiça”</i>	
203. Nos últimos cinco anos você teve alguma situação de conflito importante: Assinale a opção, conforme o caso: (Caso a resposta seja não = 2, o questionário termina aqui) 1. Sim 2. Não	__  CONFLITO

<b>204.</b> Qual o tipo de conflito que enfrentou? 1. Sim 2. Não		
<b>204a.</b> Trabalhista ___	<b>204b.</b> Família ___	
<b>204c.</b> Criminal ___	<b>204d.</b> Saúde  ___	
<b>204e.</b> Serviços de Luz, Água e Telefone ___	<b>204f.</b> Imposto/Tributação ___	
<b>204g.</b> Benefícios do INSS/Previdência ___	<b>204h.</b> Bancos/ Instituições Financeiras ___	
<b>204i.</b> Outros _____	<b>204j.</b> Não tive problema. ___	
<b>205.</b> Onde tentou buscar a solução do seu conflito? Conselho, distrito, ouvidoria. 1. Sim 2. Não		___  <b>SOLCON</b> <b>FL</b>
<b>205a.</b> Juizado ___	<b>205b.</b> Amigos/Parente ___	
<b>205c.</b> Justiça Especial ___	<b>205d.</b> Polícia ___	
<b>205e.</b> Igreja ___	<b>205f.</b> PROCON ___	
<b>205g.</b> Sindicato/Associação ___	<b>205h.</b> Outro	
<b>205i.</b> Não buscou solução ___		

**Muito Obrigada pela sua participação! As informações que a Sra. nos forneceu serão valiosas para formulação de políticas para melhoria da assistência a saúde no Brasil.**

**(Encerre a entrevista)**

**FICHA DE VALIDAÇÃO***(Deverá seguir juntamente com o sangue enviado para o Laboratório do HOC)***REGISTRO DA PESQUISA:****Data do Envio ao Laboratório: -----/-----/-----**

<b>RESULTADOS DOS EXAMES SOROLOGICOS DA PESQUISA PREENCHIDO POR DRA. LUCIANA</b>		
<b>206.</b> Elisa 1. Positivo 2. Negativo 3. Duvidoso	<input type="checkbox"/> <b>ELISA</b>	
<b>207.</b> TPHA 1. Positivo 2. Negativo 3. Duvidoso	<input type="checkbox"/> <b>TPHA</b>	
<b>208.</b> Discordância entre Elisa e TPHA: FTA-ABS 1. Positivo 2. Negativo 3. Duvidoso 4. Não se aplica	<input type="checkbox"/> <b>FTAABS</b>	
<b>209.</b> Resultado Final do Padrão Ouro: 1. Caso 1 2. Caso 2 3. Controle 1 4. Controle 2	<input type="checkbox"/> <b>POURO</b>	
<b>210.</b> Resultado do DPP para sífilis: 1. Positivo 2. Negativo 3. Inválido	<input type="checkbox"/> <b>DPP</b>	