



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

VANESSA VIEIRA DA SILVA MACIEL

**COMPARAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS E SOROLÓGICOS PARA DETECÇÃO DE
SÍFILIS NO MOMENTO DO PARTO: PRÁTICA DIÁRIA**

**Florianópolis
2023**

VANESSA VIEIRA DA SILVA MACIEL

**COMPARAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS E SOROLÓGICOS PARA DETECÇÃO DE
SÍFILIS NO MOMENTO DO PARTO: PRÁTICA DIÁRIA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Carlos Rodrigo Zárate Bladés

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva-Maciel , Vanessa Vieira da
COMPARAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS E SOROLÓGIOS PARA DETECÇÃO
DE SÍFILIS NO MOMENTO DO PARTO: PRÁTICA DIÁRIA / Vanessa
Vieira da Silva-Maciel ; orientadora, Carlos Rodrigo
Zárate-Bladés, 2023.
60 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Teste rápido para
diagnóstico sífilis. 3. Sorodiagnóstico da Sífilis. 4. Estudo
comparativo. 5. Sífilis Congênita. I. Zárate-Bladés, Carlos
Rodrigo . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. III.
Título.

Vanessa Vieira da Silva Maciel

**COMPARAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS E SOROLÓGICOS PARA A DETECÇÃO DE
SÍFILIS NO MOMENTO DO PARTO: PRÁTICA DIÁRIA**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 27 de julho de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Dr. Carlos Rodrigo Zárate-Blades,
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Dr. José Tavares de Melo Junior
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Dr. Oscar Bruna Romero
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Carlos Rodrigo Zárate Bladés
Orientador

Florianópolis, 2023

Dedico este trabalho de dissertação ao meu amor de pai, Sálvio, que sempre encorajou minha jornada acadêmica vibrando intensamente no início desse caminho, mas infelizmente fez sua passagem antes do grande final.

Pai, você foi uma fonte constante de amor, apoio e inspiração ao longo da minha vida. Sua fé em minhas capacidades me impulsionou a buscar o melhor em cada desafio e sua sabedoria e orientação foram um farol de luz nos momentos mais difíceis. Sei que terias ficado radiante ao saber das conquistas e avanços que alcancei durante este percurso, e queria muito poder compartilhar com você a emoção e satisfação que sinto ao finalizar este trabalho. Espero que onde quer que você esteja, possa sentir a imensa gratidão que tenho por tê-lo como meu pai. Agradeço por todos os momentos de felicidade que compartilhamos e espero que esteja vibrando comigo onde você esteja agora.

Este trabalho é dedicado a você, em memória do amor e apoio que você depositou sobre mim.

Amo e sinto sua falta, pai.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu marido Marcus, sem o qual eu não teria ousado nem ao menos me submeter o processo de seleção de mestrado. Sua paciência, compreensão e encorajamento foram fundamentais para que eu pudesse superar todos os grandes desafios e dificuldades que surgiram ao longo desse tortuoso caminho. Você sempre esteve presente para me ouvir, me aconselhar e me motivar quando eu precisava. Agradeço por ser o meu companheiro, meu melhor amigo e meu parceiro de vida. Espero que este trabalho possa honrar o seu amor e dedicação, assim como você honra o meu todos os dias.

À minha filha Sofia, fonte constante de amor, apoio e encorajamento. Seu interesse genuíno pelo meu trabalho, sua curiosidade e sua disposição em ouvir meus pensamentos e ideias foram fundamentais para que eu pudesse encontrar inspiração e motivação para seguir. Agradeço por aceitar com amor minha ausência durante alguns momentos difíceis, e por entender a importância deste trabalho para mim. Eu sinto muito orgulho de você. Espero que este trabalho possa inspirá-la a perseguir seus próprios sonhos e a nunca desistir, assim como você me inspira.

À minha mãe Alvríde e minhas irmãs Patrícia e Paloma, agradeço por me incentivarem e me motivarem a nunca desistir dos meus sonhos. Mãe, eu sou quem sou hoje também graças a você, e sei que nem sempre foi fácil. Seu exemplo de resiliência, força e dedicação me moldaram como indivíduo e me inspiraram a perseguir meus sonhos sem medo. Obrigada por me guiar no caminho do bem, por acreditar em mim mesmo quando eu duvidei, e por ser a melhor mãe que você pôde ser. Patrícia e Paloma, parceiras nesta jornada chamada vida. Nossas conversas intermináveis sobre sonhos, metas e aspirações se tornaram um combustível poderoso que me impulsionaram a ir além do que imaginava ser possível. Juntas, nós somos imbatíveis. É uma bênção ter irmãs que celebram minhas vitórias como se fossem suas. Essa irmandade é um tesouro que valorizo profundamente e que levarei comigo para sempre. Amo vocês minhas amoras. Espero que este trabalho possa honrar a nossa família e o amor que compartilhamos.

À minha sogra Ana Maria, que mesmo à distância foi incansável e esteve presente em cada passo dado, vibrando e orando por mim em todas as pequenas conquistas, até aquelas conseguidas com a língua inglesa. Seu incentivo e sua fé inabalável foram importantes fontes de inspiração e motivação. Agradeço por ter a sorte de ter uma sogra que me trata com tanto carinho e respeito. Obrigada por ser uma parte importante da minha vida e me fazer sentir tão capaz e amada.

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos pela sua orientação paciente, seu conhecimento especializado e seu incentivo contínuo. Suas críticas construtivas e sugestões valiosas me ajudaram a melhorar meu trabalho e aperfeiçoar minhas habilidades acadêmicas. Serei eternamente grata pelo seu apoio e orientação.

Aos professores, funcionários e colegas do PPGCM/UFSC, que contribuíram para minha formação acadêmica e me forneceram um ambiente de aprendizado enriquecedor.

“O conhecimento é poder. Mas somente quando compartilhado, ele se torna verdadeiramente transformador.” - Gidget Gearspark

RESUMO

O risco de transmissão transplacentária para o feto é uma grande preocupação após a infecção sistêmica pela espiroqueta *Treponema pallidum*, também conhecida como transmissão vertical ou sífilis congênita, que pode estar associada a vários desfechos, incluindo morte perinatal. A triagem universal e precoce durante o pré-natal reduz a incidência de sífilis congênita e os resultados adversos da gravidez associados à infecção materna. No Brasil, conforme recomendado pelas autoridades federais de saúde, todas as mulheres grávidas devem ser rastreadas para sífilis na unidade de saúde onde o parto será realizado, em um processo diagnóstico de 2 etapas: execução de teste rápido (TR) de rastreamento, seguido por um teste imunológico complementar (VDRL), caso o TR seja reagente. A comparação analítica entre os diferentes métodos diagnósticos de sífilis em nosso país já foi publicada em diversos artigos científicos, mas nenhum utilizou dados prospectivos da prática diária. O TR é normalmente executado por enfermeiro treinado que desenvolve várias atividades distintas dentro da mesma escala de trabalho. Além disso, a realização do teste rápido ocorre nos setores de emergência, com demanda de trabalho alta e prerrogativa de atendimento rápido, em unidades de atendimento frequentemente superlotadas. Esse trabalho comparou a performance e custo-benefício da realização do TR de triagem recomendado pelo protocolo do MS em relação à realização confirmatória de teste de rastreamento adicional (FTA-abs) devido à customização local do protocolo de rastreamento de sífilis da Maternidade Carmela Dutra (MCD), em Santa Catarina, em parturientes, nas condições reais de atendimento. Foi realizado um estudo retrospectivo com dados secundários, anonimizados de uma coorte de atendimentos a parturientes, fornecidos pelo sistema eletrônico de informações da Maternidade Carmela Dutra, no período entre 1º de janeiro de 2018 e 30 de junho de 2019, comparando os resultados dos TR para rastreamento da sífilis com resultados de FTA-abs coletados seguidamente nas mesmas pacientes, e enviadas para processamento no laboratório de análises clínicas terceirizado de referência. Ao considerar o FTA-abs como teste de rastreamento de referência para sífilis, a sensibilidade relativa do TR em relação ao FTA-abs foi de 79%, enquanto a especificidade relativa foi de 99,82%, com uma taxa geral de concordância de 98,5% e o coeficiente de concordância de Kappa de 86,2%. Análises das projeções de custos para os próximos 10 anos estimam sobreposição de gastos de R\$ 835.248,42 associado à manutenção do protocolo de realização consecutiva de ambos os testes de rastreamento seguidos do VDRL. Este estudo avaliou que a decisão da MCD em realizar o teste FTA-abs para confirmar os resultados do TR impediu que 71 parturientes fossem incorretamente classificadas como negativas para sífilis, sem realizar o teste de VDRL e potencialmente portadoras de sífilis. A relativa baixa performance do TR constatado nesta amostra sugere direcionar esforços em fatores que influenciem negativamente na obtenção de resultados corretos, como a análise da cadeia de distribuição, transporte e armazenamento dos testes, além do treinamento permanente e rigoroso da equipe que o aplica, principalmente quanto à correta leitura e interpretação do resultado, caso a instituição opte por manter a execução da testagem rápida.

Palavras-chave: Sífilis; Sorodiagnóstico da Sífilis; Estudo Comparativo; Teste Rápido; Sífilis Congênita, Gestação.

ABSTRACT

A major concern after the systemic infection by the spirochete *Treponema pallidum* is the risk of transplacental transmission to the fetus during pregnancy, also known as vertical transmission or congenital syphilis, which can be associated with several adverse outcomes, including perinatal death. Evidence shows that early universal screening for syphilis infection in pregnant women reduces the incidence of congenital syphilis and the adverse outcomes of pregnancy associated with maternal infection and screening for syphilis should be performed as early as possible. In Brazil all pregnant women should be screened for syphilis at hospital admission for delivery or abortion in a 2-step diagnostic process that starts with a treponemal-specific rapid screening test (RT), as advised by federal health authorities followed by a second complementary screening VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) test whenever RT tests positive for syphilis. Analytical comparison between the different diagnostic methods for syphilis has already been published in several scientific articles, but none of them used prospective data from daily practice. A registered nurse usually is trained to apply RT to parturient women, but the test is usually performed in overcrowded emergency rooms or maternity wards, with high work demand and the prerogative of quick service. The main objective of this study was to compare the performance and cost-effectiveness of performing the usual screening RT in relation to the confirmatory performance of an additional screening test (FTA-abs) due to the customization of a localized screening protocol for syphilis at the Carmela Dutra Maternity, in Santa Catarina, in parturients, under real care conditions. A retrospective study was based on secondary and anonymized data from a cohort of attendances to parturients, extracted from the electronic health record system between January 1st, 2018, and June 30, 2019, comparing the results from RT for syphilis in parturients with results of laboratory tests (FTA-abs) collected shortly afterwards, in the same patients, and sent for processing in the third-party clinical analysis laboratory of reference. Assuming FTA-abs test as the gold standard to screening tests for syphilis, the relative sensitivity of the RT compared to the FTA-abs was 79%, while the relative specificity was 99.82%, with an overall concordance rate of 98.5% and Kappa coefficient of 86.2%. The cost analysis projections for the next 10 years estimated surplus expenses around R\$ 835,248.42 associated with the protocol of taking two screening tests (RT and FTA-abs) followed by the VDRL test. This study evaluated that the decision to perform the FTA-abs test to confirm the RT results prevented 71 parturients from being incorrectly classified as negative for syphilis, without performing the VDRL test and who could potentially have syphilis. The relatively low performance of the RT found in this retrospective cohort suggests directing efforts towards factors that may negatively influence accurate results, such as the analysis of the distribution chain, transport and storage condition of RT kit as well as permanent and rigorous training of the examiner team in case the hospital decides to continue to perform regular rapid tests.

Keywords: Syphilis; Syphilis Serodiagnosis; Comparative Study; Rapid Test; Congenital Syphilis, Gestation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diferença entre diluição e títulos	25
Figura 2 – Dispositivo de Teste Rápido	27
Figura 3 – Monitoramento da Qualidade dos Resultados dos Testes Rápidos de Sífilis .	27
Figura 4 – Representação Esquemática de uma Reação de Imunofluorescência Indireta	28
Figura 5 – Curso de sífilis não tratada e métodos diagnósticos	29
Figura 6 – Testes imunológicos para o diagnóstico da Sífilis	29
Figura 7 – Fluxo de notificação a partir da classificação do recém-nascido ao nascimento baseado apenas no histórico materno	32
Figura 8 – Planilha de dados fornecida através do sistema eletrônico de informações da MCD	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de Casos Notificados de Sífilis Congênita, 2012 a 2021, Santa Catarina	34
Gráfico 2 – Taxa de Incidência de Sífilis Congênita por 1.000 Nascidos Vivos, 2012 a 2021, Santa Catarina	35
Gráfico 3 – Número de casos notificados que realizaram o pré-natal e percentagem de detecção de sífilis em gestantes realizada no momento do parto/curetagem ou imediatamente após o parto, 2012 a 2021, Santa Catarina	36
Gráfico 4 – Número de casos notificados de sífilis congênita conforme tratamento (Tto) materno, 2012 a 2021, Santa Catarina	37
Gráfico 5 – Frequência de parturientes atendidas na MCD de acordo com o município de residência entre janeiro de 2018 e junho de 2019	43
Gráfico 6 – Curva ROC	45
Gráfico 7 – Projeção do valor em reais (R\$) com a utilização apenas de testes padrão (FTA-abs+VDRL) e do teste rápido associado ao teste sorológico (TR+FTA-abs+VDRL) na MCD para os próximos 10 anos	46

LISTA DE DIAGRAMAS

Diagrama 1 – Fluxograma de testagem quanto a pesquisa de sífilis nas gestantes acolhidas na emergência obstétrica em trabalho de parto, conforme protocolo do MS	39
Diagrama 2 – Fluxograma de testagem quanto a pesquisa de sífilis nas gestantes acolhidas na emergência obstétrica da MCD em trabalho de parto conforme protocolo clínico customizado exclusivamente por esta instituição	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva dos resultados dos testes para detecção de sífilis	44
Tabela 2 – Concordância dos resultados dos testes rápido e de imunofluorescência para sífilis na Maternidade Carmela Dutra entre janeiro de 2018 e junho de 2019	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AEQ-TR	Avaliação Externa de Qualidade para o Teste Rápido
AN	Arquivo Nacional
AND	Soma os resultados de buscas de dois termos diferentes
APS	Atenção Primária em Saúde
AS	Sistema Autônomo (Autonomous System)
BMC	Quadro de Modelo de Negócios (Business Model Canvas)
BMJ	Jornal Brasileiro de Medicina (Brazilian Medical Journal)
CA	Corrente Alternada
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (Center for Disease Control)
CO	Custo de Oportunidade
COVID-19	Vírus SARS-CoV-2
DA	Despesas Administrativas
DE	Diagnóstico de Enfermagem
DF	Distrito Federal
DIAHV	Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais
DIVE/SC	Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina
DL	Diretoria de Logística
DO	Despesas Operacionais
DOI	Destacamentos de Operações de Informações
DOS	Sistema Operacional em Disco (Disk Operating System)
DPP	Depressão pós parto
DS	Agachamento Profundo (Deep Squat)
ELISA	Ensaio Imunoenzimático Ligado a Enzimas (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

EM	Multiplicadores de Elétrons (Electron Multipliers)
EUA	Estados Unidos da América
FOR	Formulário
FTA-Abs	Absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (Fluorescence trepanemal antibody absorption)
HE	Histórico de Enfermagem
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBM	Máquinas de Negócios Internacionais (International Business Machines)
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
IV	intravenosa
JA	Entrevistado - Jovem Adulto
JAMA	Jornal da Associação Médica Americana (Journal of The American Medical Association)
JF	Justiça Federal
MCD	Maternidade Carmela Dutra
MS	Ministério da Saúde
NBR	Norma Brasileira
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticos
PCDT - IST	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a prevenção das Infecções Sexualmente Transmissíveis
PCDT - TV	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais
PDF	Portable Document Format
PHA	Análise Preliminar de Riscos (Preliminary Hazard Analysis)

PIG	Medidor de Inspeção de Duto (Pipeline Inspection Gauge)
PM	Peso molecular
PP	Peso próprio
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RAM	Memória de Acesso Aleatório (Random Access Memory)
RB	Rosa bengala
RG	Registro Geral
RN	Rio Grande do Norte
ROC	Características Operacionais do Receptor (Receiver Operating Characteristic)
RPR	Reagina Plasmática Rápida (Rapid Plasma Reagin)
RT	Transcrição reversa
RW	Regravável (ReWritable)
SC	Santa Catarina
SEI	Sistema Estrutural Integrado
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SPSS	Pacote Estatístico para Ciências Sociais (Statistical Package for the Social Sciences)
SU	Segundo Usuário (Second User)
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TR	Teste Rápido
TRUST	Teste de soro não aquecido para Toluidina Vermelha(Toluidine Red Unheated Serum Test)

TTO	Tratamento
TV	Transmissão Vertical
UNICEF	Fundação das Nações Unidas para a Infância (United Nations Children's Fund)
USR	Reagina de Soro não Aquecido (Unheated Serum Reagin)
VDRL	Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas (Venereal Disease Research Laboratory)
WHO	Organização Mundial de Saúde (World Health Organization)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	22
2.1	OBJETIVO GERAL	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	22
3	HIPÓTESES	23
3.1	HIPÓTESE GERAL	23
3.2	HIPÓTESE NULA	23
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	24
4.1	DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS:	25
4.1.1	Testes não treponêmicos (Veneral Disease Research Laboratory – VDRL; Rapid Plasma Reagin – RPR; Unheated Serum Reagin –USR; e Tolidine Red Unheated Serum Test – TRUST):	25
4.1.2	Testes treponêmicos (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption – FTA-abs; <i>Treponema pallidum</i> Hemagglutination – T PHA; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA e suas variações; Micro-hemoaglutinação indireta – MHTP; Eletroquimioluminescente – EQL; e TR):	26
4.1.2.1	Testes rápidos treponêmicos:	26
4.1.2.2	FTA-Abs (Fluorescent treponemal antibody absorption):	28
4.2	TRATAMENTO DA SÍFILIS	30
4.3	SÍFILIS EM GESTANTES	30
4.4	SÍFILIS CONGÊNITA	30
4.5	CRIANÇA EXPOSTA À SÍFILIS	32
4.6	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	33
5	METODOLOGIA	38
5.1	DESENHO DO ESTUDO	38
5.2	LOCAL DE REFERÊNCIA	38
5.3	ORIGEM DOS DADOS	40
5.3.1	Critério de inclusão:	40
5.3.2	Crítérios de exclusão:	40
5.4	COLETA E GERENCIAMENTO DE DADOS	41
5.5	CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS:	41
5.6	<i>SOFTWARE</i>	42
6	RESULTADOS	43

7	DISCUSSÃO	47
8	CONCLUSÕES:	52
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS	57

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção das Infecções Sexualmente Transmissíveis (BRASIL, 2022a), publicado pelo Ministério da Saúde (MS) e atualizado em 2022, nos últimos anos, a prevalência de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita apresenta um aumento constante no Brasil. Isso pode ser atribuído, em parte, aos avanços nos métodos de diagnóstico implementados a partir de 2011, como os testes rápidos de rastreamento para sífilis na atenção primária à saúde e durante o parto. No entanto, o uso de preservativos diminuiu e houve escassez mundial de penicilina, o que contribuiu ainda mais para o aumento dos casos de sífilis (BRASIL, 2022a). A Maternidade Carmela Dutra (MCD) é um hospital público que pertence à rede do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Florianópolis, em Santa Catarina, e é reconhecida como referência no atendimento a gestantes consideradas de alto risco. A diretriz para prevenção da transmissão vertical de sífilis, publicada pelo Ministério da Saúde (MS), indica que no momento do parto ou aborto, todas as gestantes atendidas pelo SUS sejam submetidas ao teste rápido (TR) para sífilis (BRASIL, 2022b). Conforme o protocolo clínico adotado especificamente pela MCD, após a execução dos testes preconizados pelo MS, as gestantes realizam novos testes laboratoriais para o diagnóstico de sífilis, independente do resultado do TR. Os novos testes são realizados por um laboratório terceirizado, especializado em análises clínicas (BRASIL, 2022d).

O processo de avaliação crítica da adequação dos protocolos clínicos e de diagnóstico adotados pelos serviços de saúde motivou que diversas sociedades médicas atuassem em conjunto para promover a *Iniciativa Choosing Wisely* - uma série de campanhas focadas em promover práticas de alto valor clínico aliadas à redução do uso de intervenções médicas potencialmente desnecessárias ou inapropriadas (EATON, 2017). Foram identificados testes, procedimentos e tratamentos que não são baseados em evidências científicas sólidas, ou que podem causar mais danos do que benefícios aos pacientes. Estas iniciativas contribuem para a formação de decisões clínicas com maior qualidade e com redução de custos desnecessários (EATON, 2017). O excesso de realização de testes laboratoriais de rotina em pacientes hospitalizados foi um dos principais alvos deste conjunto de iniciativas. Embora os gastos laboratoriais muitas vezes representem menos de 5% da maioria dos orçamentos hospitalares, o impacto é amplo, dado que os resultados dos testes laboratoriais influenciam de 60% a 70% de todas as decisões médicas (EATON, 2017). Um estudo sobre a frequência de testes desnecessários em pacientes hospitalizados foi coordenado por Christina Koch em 2018, onde foram avaliados 526 pacientes em um hospital universitário nos Estados Unidos da América (EUA) e constatou-se que 47,6% dos testes realizados foram considerados desnecessários, contribuindo para o aumento do tempo de internação, custos e riscos para os pacientes. Em 2023, Yeshoua *et al.* publicaram uma meta-análise demonstrando que aproximadamente um em cada cinco testes laboratoriais realizados em pacientes internados nos EUA não contribuiu significativamente para a assistência ao paciente. Esses testes desnecessários resultaram em um gasto anual de aproximadamente 200 bilhões de

dólares e aumentaram o risco de coletas excessivas de sangue e complicações relacionadas à flebotomia.

A confiabilidade dos testes rápidos para o diagnóstico de sífilis é assegurada pelo MS, que recomenda a realização de testes laboratoriais apenas como medida confirmatória quando o TR apresentar resultado reagente (BRASIL, 2022d). Esta dissertação de mestrado buscou avaliar a adequação e a relação custo-benefício do protocolo clínico customizado e específico da MCD, através da comparação do desempenho dos diferentes testes diagnósticos para detecção de sífilis, em condições reais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a performance e custo-benefício da realização do TR de triagem recomendado pelo protocolo do Ministério da Saúde em relação à realização confirmatória de teste de rastreamento adicional (FTA-abs) devido à customização local do protocolo de rastreamento de sífilis da Maternidade Carmela Dutra, em Santa Catarina, em parturientes, nas condições reais de atendimento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Realizar análise da especificidade e sensibilidade do TR para diagnóstico da sífilis na gestante tendo como teste de referência o FTA-Abs;

Realizar uma análise comparativa dos testes diagnósticos de sífilis realizados na MCD (TR e FTA-Abs) durante o período compreendido entre 1 de janeiro de 2018 a 30 de junho de 2019;

Determinar a área da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do TR em relação ao diagnóstico de sífilis em gestantes.

Determinar os prováveis efeitos práticos dos achados, em relação à identificação de casos e custos para o sistema de saúde.

3 HIPÓTESES

3.1 HIPÓTESE GERAL

Há diferença significativa na proporção de resultados positivos dos dois testes.

3.2 HIPÓTESE NULA

As proporções de resultados positivos de ambos os testes são iguais, ou seja, não há diferença significativa entre eles.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A sífilis é uma infecção exclusiva do ser humano, bacteriana, sistêmica, crônica e curável, causada por *Treponema pallidum*. Pode evoluir para estágios de gravidade variada se não tratada adequadamente, acometendo outros órgãos e sistemas do corpo. Conforme descrito no PCDT - IST, a transmissão de sífilis ocorre principalmente por contato sexual, porém pode ser transmitida verticalmente para o feto durante a gestação de uma mulher com sífilis não tratada, ou tratada de forma inadequada (BRASIL, 2022a). Na presença de lesões (cancro duro ou lesões cutâneas) as bactérias que possuem a forma de espiroquetas penetram diretamente nas mucosas ou entram por abrasão na pele, justificando a maior transmissibilidade nos estágios iniciais da doença (BRASIL, 2022a). Quando não tratada, a sífilis pode evoluir para formas mais graves, comprometendo especialmente os sistemas nervoso e cardiovascular. Segundo GOMEZ, *et al.* (2013), a transmissão para o feto pode ocorrer intra-útero ou no momento do parto, caso a mãe possua alguma lesão sífilítica.

Conforme descrito no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais (BRASIL, 2022b) publicado em 2022, a sífilis é dividida em estágios que servem para orientar o seu tratamento e monitoramento. Nos casos com até um ano de evolução é chamada sífilis recente (classificada como primária, secundária ou latente recente); caso possua mais de um ano de evolução é denominada sífilis tardia (classificada como latente tardia ou terciária).

A sífilis primária possui tempo de incubação de 1 a 90 dias, e se manifesta por uma úlcera geralmente única, indolor e rica em treponemas. A úlcera surge no local de entrada da bactéria (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca) sendo denominada de “cancro duro” e geralmente acompanhada de linfadenopatia regional. Desaparece independente de tratamento normalmente após 3 a 8 semanas (BRASIL, 2022a).

A sífilis secundária ocorre em média entre seis semanas a seis meses após a cicatrização da lesão primária. As lesões iniciam nos membros e tronco, habitualmente acometendo as regiões palmar e plantar, além de placas em mucosas. Nessa fase são comuns sintomas inespecíficos como febre baixa, mal-estar, cefaleia e adinamia. Novamente a sintomatologia desaparece independente de tratamento, trazendo a falsa sensação de cura (BRASIL, 2022a).

A sífilis latente é o período em que não se identifica nenhum sinal ou sintoma, sendo o diagnóstico exclusivamente laboratorial. Pode ser denominada latente recente quando identificada em até um ano após a infecção ou latente tardia após esse período (BRASIL, 2022a).

A sífilis terciária ocorre em 15% a 25% das manifestações não tratadas, podendo surgir de 1 a 40 anos após a infecção, provocando destruição tecidual normalmente acometendo os sistemas nervoso e cardiovascular. Além disso, há formação de tumorações na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido, podendo causar desfiguração, incapacidade e morte (BRASIL, 2022a).

4.1 DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS:

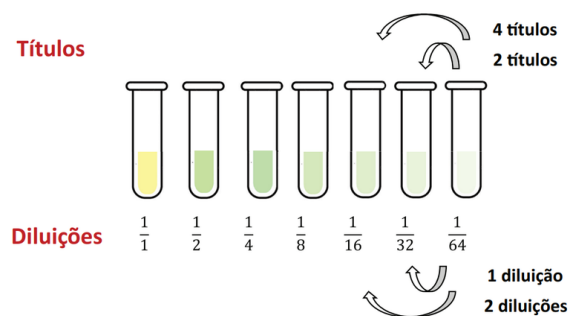
Um dado importante para o encerramento dos casos notificados é o resultado de exames laboratoriais. Os exames indicados pelo MS em todo o território nacional para realização do diagnóstico de sífilis são: o exame direto (pesquisa de *T. pallidum* em amostras coletadas direto das lesões) e o teste imunológico (pesquisa de anticorpos específicos produzidos contra os antígenos de *T. pallidum*) (BRASIL, 2022c).

Os testes imunológicos são divididos em duas classes: os treponêmicos e os não treponêmicos. Segundo o Guia de Vigilância em Saúde, do MS, atualizado em 2022, as características dos exames imunológicos são os seguintes:

4.1.1 Testes não treponêmicos (Venereal Disease Research Laboratory – VDRL; Rapid Plasma Reagin – RPR; Unheated Serum Reagin – USR; e Tolidine Red Unheated Serum Test – TRUST):

Detectam anticorpos IgM e IgG produzidos contra o material lipídico liberado pelas células danificadas em decorrência de sífilis, e possivelmente contra a cardioplipina liberada pelos treponemas. Por isso, são também conhecidos como anticorpos anticardioplipina não específicos para os antígenos de *T. pallidum*. São indicativos de sífilis ativa e podem ser qualitativos ou quantitativos. O teste qualitativo fornece apenas a informação de que anticorpos foram encontrados ou não na amostra testada, porém o resultado da amostra deve ser liberado de forma quantitativa quando houver reatividade. Nesses casos, a amostra é diluída em um fator 2, até a última diluição em que não haja mais reatividade no teste (Figura 1). O resultado, portanto, dos testes positivos deve ser expresso em títulos (1:2, 1:4, 1:8 etc.). A escolha do teste não treponêmico depende do tipo de amostra, dos equipamentos disponíveis no laboratório e do volume da rotina (LARSEN; STEINER; RUDOLPH,1995)

Figura 1 – Diferença entre diluição e títulos



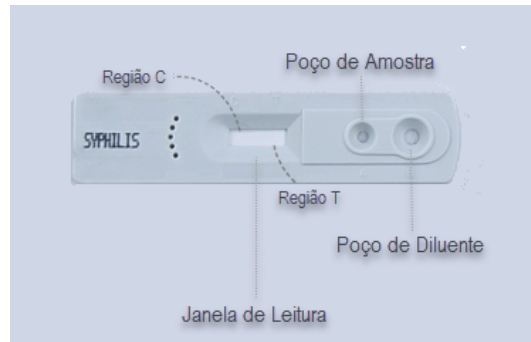
Fonte: Manual de Diagnóstico da Sífilis

4.1.2 Testes treponêmicos (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption – FTA-abs; *Treponema pallidum* Hemagglutination – T PHA; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA e suas variações; Micro-hemoaglutinação indireta – MHTP; Eletroquimioluminescente – EQL; e TR):

São testes que detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos de *T. pallidum*. São os primeiros testes imunológicos a se tornarem reagentes. Em aproximadamente 85% dos casos, os testes treponêmicos permanecem reagentes durante toda a vida (cicatriz sorológica), independentemente de tratamento. Assim, não são úteis para o monitoramento da resposta à terapia. Para o diagnóstico de sífilis é recomendado o uso dos testes que detectam anticorpos totais (IgM e IgG), pois diferente de outras doenças os testes que detectam isoladamente IgM não são úteis como marcadores de infecção recente, uma vez que no diagnóstico de sífilis esses anticorpos são detectados tanto como primeira resposta imune humoral pós-infecção, quanto durante o período latente e em pacientes com doença tardia (JANIER *et al.*, 2020). Apesar de serem úteis no diagnóstico de sífilis, pois são os primeiros a apresentar resultados reagentes geralmente 10 dias após o aparecimento do cancro, não devem ser utilizados para monitoramento do tratamento, porque além da existência da cicatriz sorológica não existe correlação entre a titulação dos anticorpos treponêmicos e a indicação de doença ativa (JANIER *et al.*, 2014; OMS, 2016)

4.1.2.1 Testes rápidos treponêmicos:

Os testes rápidos para diagnóstico de sífilis são imunocromatográficos de fluxo lateral ou de duplo percurso (DPP), que permitem a pesquisa de anticorpos do tipo treponêmico em amostras biológicas. A execução, leitura e interpretação do resultado do TR ocorrem em, no máximo, 30 minutos, sem a necessidade de estrutura laboratorial, e podem ser realizados com amostras de sangue total (obtidas por punção digital ou punção venosa), soro ou plasma (Figura 2). Existem testes rápidos imunocromatográficos que detectam somente um marcador, como os que vêm sendo adquiridos anualmente de forma centralizada pelo MS; e os TR que detectam simultaneamente mais de um tipo de marcador, como anticorpos anti-HIV e anticorpos treponêmicos em um mesmo dispositivo de teste (denominados Combo ou Duo, a depender do fabricante). Estudos de avaliação dos testes que realizam a detecção simultânea demonstraram um desempenho semelhante em relação à sensibilidade e especificidade quando comparados aos que detectam apenas um marcador (OMS, 2019).

Figura 2 – Dispositivo de Teste Rápido

Fonte: Adaptado de telelab.aids.gov.br

Além da aquisição criteriosa dos testes rápidos, o MS gerencia alguns processos para assegurar a qualidade dos resultados da testagem rápida ofertada na rede pública de saúde. Esses processos incluem avaliações periódicas dos testes comercializados no país em parceria com laboratórios de referência, disponibilização da plataforma Telelab para capacitar os profissionais de saúde sobre as diretrizes de diagnóstico e procedimentos de testagem rápida, promoção do programa de Avaliação Externa da Qualidade para Testes Rápidos (AEQ-TR), que mensura o conhecimento dos profissionais sobre as diretrizes de diagnóstico e o desempenho na execução dos testes rápidos, e monitoramento junto às empresas fornecedoras de possíveis intercorrências envolvendo os testes rápidos distribuídos (Figura 3)

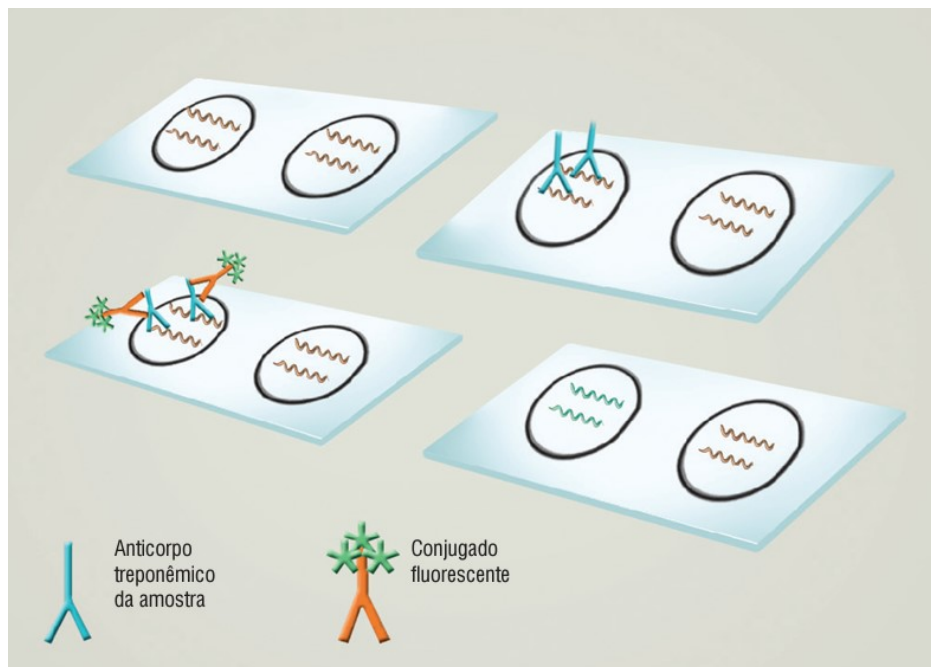
Figura 3 – Monitoramento da Qualidade dos Resultados dos Testes Rápidos de Sífilis

Fonte: Manual de Diagnóstico da Sífilis

4.1.2.2 FTA-Abs (Fluorescent treponemal antibody absorption):

Segundo o Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis publicado pelo MS o FTA-Abs é considerado um teste com boa especificidade, pois nele a utilização de treponemas saprófitos absorve ou bloqueia os anticorpos não específicos eventualmente presentes no soro. Através de lâminas, o teste imunoglobulina anti-humana para se ligar aos anticorpos anti-*T. pallidum* (Figura 4). Essa imunoglobulina é marcada com isotiocianato de fluoresteína. Assim, quando ocorre a reação os treponêmas são visíveis ao microscópio apresentando cor verde-maçã brilhante. Quando ocorre a reação, os treponemas podem ser visualizados ao microscópio, apresentando cor verde-maçã brilhante (WHO, 2013).

Figura 4 – Representação Esquemática de uma Reação de Imunofluorescência Indireta



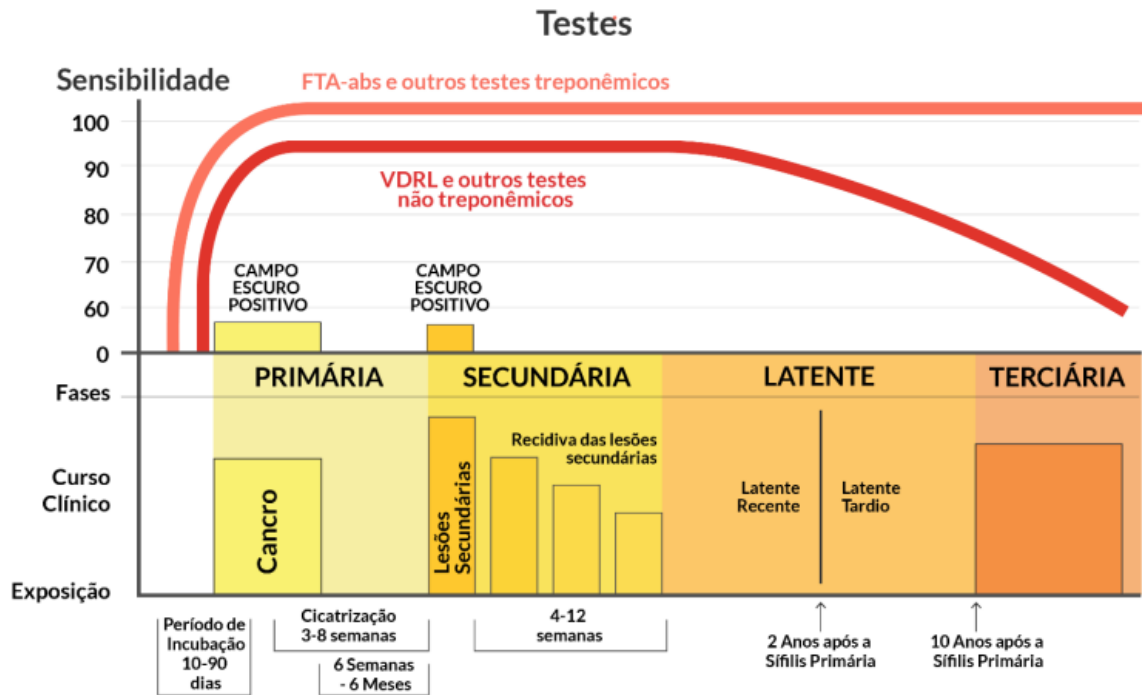
Fonte: www.telelab.aids.gov.br

Segundo o Guia de Vigilância em Saúde (2022), resultados falso reagentes são passíveis de ocorrer, apesar de raros, pois os anticorpos anticardiolipinas podem estar presentes também em outras doenças, e por isso é importante a realização dos dois testes (treponêmicos e não-treponêmicos) para a definição do diagnóstico.

Conforme descrito no PCDT-IST (BRASIL, 2022a), cerca de uma a três semanas após o aparecimento do cancro duro já podemos encontrar testes não-treponêmicos reagentes, nesse caso com alta titulação. Os títulos mais baixos são detectados em fases mais tardias da doença, podendo persistir por meses ou anos. Caso não haja registro de tratamento ou data de infecção conhecida, esses casos são considerados portadores de sífilis latente tardia, e também devem ser tratados. A sífilis latente tardia se diferencia da cicatriz sorológica, pois essa última se caracteriza

pela persistência de resultados reagentes nos testes com baixa titulação mesmo após o tratamento adequado da doença (afastada a possibilidade de reinfeção) (Figura 5).

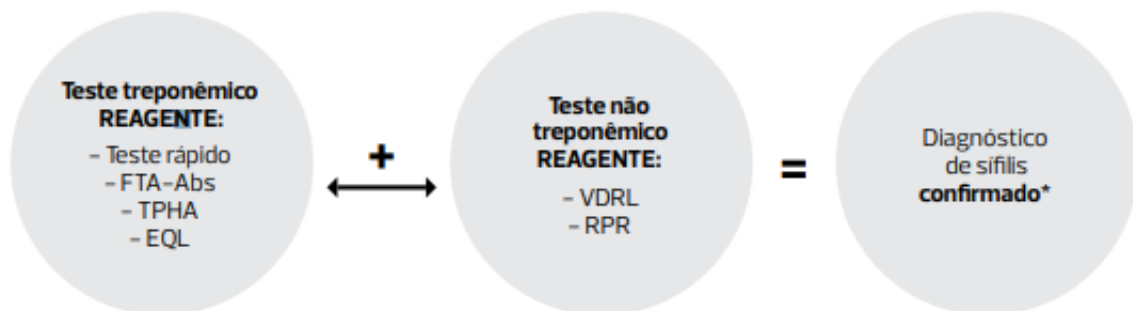
Figura 5 – Curso de sífilis não tratada e métodos diagnósticos



Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis / MS

Como não há sinal patognômico da doença, para a confirmação do diagnóstico é imprescindível a realização de exames. Considerando a epidemia de sífilis em nosso país e a sensibilidade dos fluxos, o MS recomenda através do PCDT-IST (BRASIL, 2022a) que sempre que possível a investigação inicie por um teste treponêmico (preferencialmente o TR). Quando o resultado deste primeiro teste é reagente realiza-se o teste não treponêmico, e conforme titulação, descartando-se a possibilidade de cicatriz sorológica, pode-se considerar a confirmação do caso (BRASIL, 2022a). A figura 6 ilustra o uso dos testes e resultados para conclusão do diagnóstico.

Figura 6 – Testes imunológicos para o diagnóstico da Sífilis



Fonte: PCDT-IST, 2022

4.2 TRATAMENTO DA SÍFILIS

O medicamento de escolha para o tratamento é a benzilpenicilina benzatina. Não há evidência científica de resistência de *T. pallidum* no Brasil ou no mundo, e é a única droga com eficácia documentada durante a gestação conforme descrito no Guia de Vigilância Epidemiológica do MS. O tratamento é indicado após a confirmação do caso, porém, o PCDT-IST (BRASIL, 2022a), baseado no cenário epidemiológico atual, recomenda que em casos de gestantes, vítimas de violência sexual, chance de perda de segmento, ou pessoas com sinais e sintomas de sífilis primária ou secundária seja iniciado o tratamento imediatamente após o primeiro resultado positivo, não excluindo a necessidade de realização de um segundo teste para melhor análise diagnóstica. Esquemas terapêuticos diferenciados também estão descritos no protocolo clínico indicados conforme o estadiamento da doença.

Segundo Gamenhem *et al.* (2020), cerca de um terço das parcerias sexuais de pessoas com sífilis recente desenvolverão a doença em um período de 30 dias após a exposição, portanto, é recomendado pelo MS que seja ofertado ao(a) parceiro(a) sexual, independente de estágio clínico ou de sinais e sintomas, o tratamento presuntivo com dose única de benzilpenicilina benzatina.

4.3 SÍFILIS EM GESTANTES

Pelo alto risco de transmissão vertical da doença, o protocolo clínico do MS sugere que todas as gestantes devem ser testadas para a sífilis durante o pré-natal pelo menos em três momentos diferentes: no início do pré-natal, no início do terceiro trimestre e na internação para a realização do parto. Em casos de aborto ou natimorto, história de exposição de risco ou de violência sexual a testagem também deve ser realizada.

Como mencionado anteriormente, nos casos em que o TR tenha resultado reagente e não haja documentação de tratamento prévio e recente, deve ser iniciado imediatamente o tratamento e solicitado o teste não-treponêmico para seguimento sorológico. Este monitoramento deve seguir mensalmente até o parto, e trimestralmente até o 12.º mês de pós-parto. Em relação ao parceiro, é imprescindível a testagem do mesmo para interrupção da cadeia de transmissão e possível reinfecção (BRASIL, 2022d)

4.4 SÍFILIS CONGÊNITA

Considera-se um caso de sífilis congênita quando ocorre a transmissão vertical, ou seja, a espiroqueta é transmitida da mãe para o feto através da corrente sanguínea da gestante infectada por via transplacentária ou por contato direto com a lesão no momento do parto. Para a elucidação diagnóstica a avaliação da presença de sinais e sintomas clínicos da mãe é fundamental, além

da avaliação de reexposição, histórico de tratamento documentado (duração, adesão da mãe ao pré-natal, medicação utilizada) e exames laboratoriais prévios (GRIMPEL *et al.*, 1991; NATHAN *et al.*, 1993; QURESHI *et al.*, 1993).

A transmissão por via transplacentária pode ocorrer em qualquer fase gestacional, independente do estágio da doença da mãe. Os desfechos clínicos variam entre aborto, natimorto, prematuridade ou manifestações clínicas (normalmente não aparentes ao nascimento). Um estudo realizado por LAGO *et al.*, em 2013 no Rio Grande do Sul que avaliou 398 bebês nascidos vivos de mães com diagnóstico de sífilis durante a gestação confirma que a sífilis congênita ocorre normalmente quando a mãe não foi testada para a sífilis durante o pré-natal ou quando a mesma recebeu tratamento inadequado – seja antes ou durante a gestação. Neste mesmo estudo os bebês diagnosticados com sífilis congênita foram comparados a outros 120 bebês que nasceram de mães com diagnóstico de sífilis na gestação e tratadas adequadamente (crianças expostas à sífilis). Todos os 398 neonatos participantes do estudo foram acompanhados por cinco anos, e após esse período a sífilis congênita foi associada à prematuridade (nascimento antes de 34 semanas de gestação), baixo peso ao nascer e pequeno para idade gestacional (PIG). Foram detectados 37 natimortos (9,2%) e constatado sequelas em 16% deles (21/398).

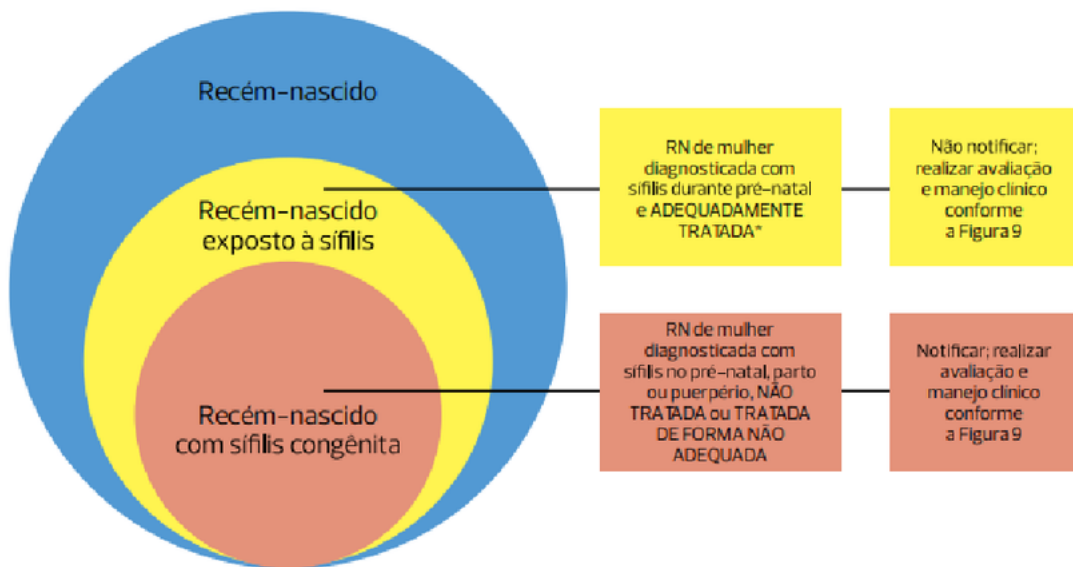
Para efeitos de classificação, segundo a Nota Informativa nº 02 - SEI/DIAHV/SVS/MS publicada em 2017, a sífilis congênita apresenta dois estágios: precoce, quando diagnosticada até 2 anos após o nascimento, e tardia, quando diagnosticada após esse período.

Para diagnóstico de sífilis congênita além da análise criteriosa da situação epidemiológica materna, é necessário que a criança passe por avaliação clínica, laboratorial e de exames radiográficos a serem realizados ainda na maternidade. Segundo estudo conduzido por Bowen *et al.* em 2015 nos EUA, onde foram revisados os dados de sífilis congênita publicados pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dos EUA entre 1991 e 2014, a proporção de casos que resultaram em natimortos e morte infantil aumentou nos últimos 6 anos e, entre os 428 casos notificados somente no ano de 2014 nos Estados Unidos, 28 apresentaram sinais e sintomas ao nascimento. Esses dados corroboram com o de outros autores, mostrando que dentre as crianças com sífilis congênita, entre 10% a 40% apresentam sintomas ao nascimento, ou seja, apenas os casos mais graves nascem com sinais/sintomas, e cerca de dois terços desenvolvem sintomas em três a oito semanas (HERREMANS *et al.*, 2010). O momento da infecção uterina e do tratamento durante a gestação são determinantes na presença de sinais e sintomas ao nascimento (WOODS, 2005). Os sinais mais frequentes ao nascer incluem hepatomegalia, icterícia, rinite sífilítica (corrimento nasal), rash cutâneo, linfadenomegalia generalizada e anormalidades esqueléticas; já as principais características dessa síndrome incluem: tibia em “lâmina de sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, rágades periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado (BRASIL, 2022b),

Todos os casos de sífilis congênita devem ser imediatamente notificados por uma ficha específica do Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), pois este

agravo faz parte do escopo de agravos de notificação compulsória definidos pelo MS. Paralelamente deve ser realizado o manejo clínico do recém-nascido já na maternidade (Figura 7).

Figura 7 – Fluxo de notificação a partir da classificação do recém-nascido ao nascimento baseado apenas no histórico materno



Fonte: PCDT-TV, 2022

4.5 CRIANÇA EXPOSTA À SÍFILIS

A diferenciação do diagnóstico da mãe, que pode ser reinfecção, reativação ou resposta imunológica mais lenta, é uma tarefa complexa. Por isso, é importante avaliar a presença de sinais ou sintomas clínicos novos e investigar a possibilidade de reexposição de risco, violência sexual, comorbidades, histórico do tratamento (duração, adesão e medicação utilizada) e exames laboratoriais prévios, a fim de facilitar a elucidação diagnóstica. A partir dessas informações, é igualmente importante identificar adequadamente as crianças que foram expostas (mas não infectadas), assim como detectar e tratar crianças com sífilis congênita. Dessa forma, é possível evitar submeter as crianças a exames invasivos e internações prolongadas desnecessariamente. (BRASIL, 2022b).

Conforme o PCDT-TV (BRASIL, 2022b), uma vez expostas à sífilis, essas crianças necessitam de seguimento na avaliação, pois independente da avaliação da maternidade podem desenvolver sinais e sintomas tardios. Este seguimento se dá na unidade de Atenção Primária à Saúde (APS) próximo à sua residência.

4.6 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A descoberta da penicilina foi um marco importante para queda na incidência da enfermidade (BRASIL, 2022a). No entanto, nos últimos anos, apesar das facilidades de diagnóstico e do tratamento de baixo custo disponíveis na rede básica do SUS, o número de casos de sífilis ressurge em taxas alarmantes em todo o país, devido à diminuição das práticas de sexo seguro. (BRASIL, 2022a)

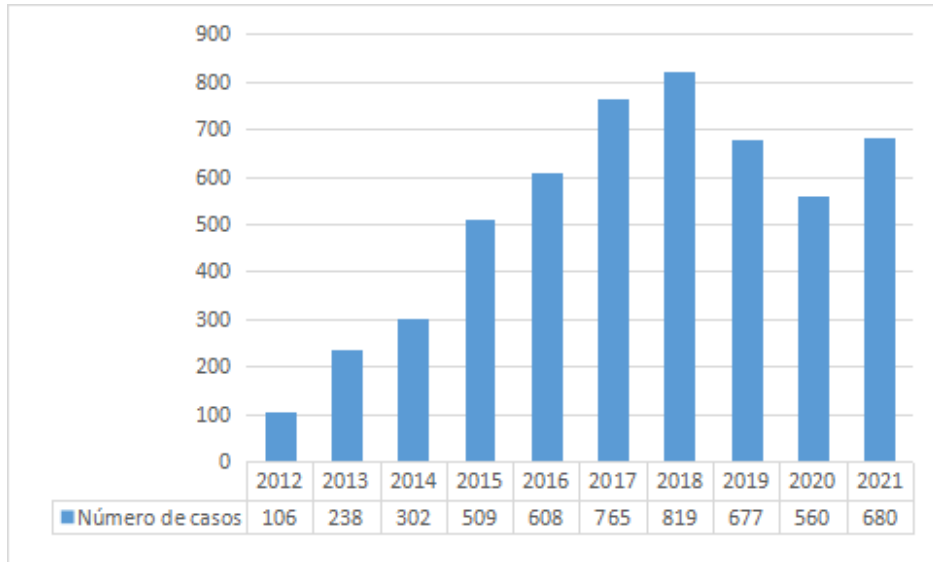
A sífilis congênita se apresenta como uma doença passível de métodos de prevenção efetivos, com custo-benefício amplamente positivos desde que a assistência à saúde da gestante, através do pré-natal, tenha cobertura e qualidade adequadas. Mulheres jovens e adolescentes, sem parceiros fixos, com múltiplos parceiros e/ou que não utilizam preservativo em suas relações sexuais estão sob maior risco. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a ocorrência de sífilis complique um milhão de gestações por ano em todo o mundo (WHO, 2014), levando a mais de 300 mil mortes fetais e neonatais e colocando em risco de morte prematura mais de 200 mil crianças. No Brasil, segundo dados publicados no PCDT-IST (BRASIL, 2022a), nos últimos cinco anos foi observado um aumento constante no número de casos de sífilis em gestantes, sífilis congênita e sífilis adquirida.

Uma revisão sistemática realizada em 2011 mostrou uma mediana de 9,5% de prevalência de sífilis entre as pessoas que vivem com o HIV (PVHIV) (KALICHMAN et al., 2011), provando que a prevalência de sífilis é maior entre elas do que entre as pessoas negativas para o HIV. Mesmo com esta prevalência, os estudos sugerem que a alta taxa de sífilis é mais provavelmente causada por fatores comportamentais que por fatores imunológicos (HE et al., 2014; CALLEGARI et al., 2014; HUANG et al., 2013). A aquisição de sífilis e outras IST (Infecções Sexualmente Transmissíveis) em PVHIV confirma a vulnerabilidade e a falha na adesão às orientações de prevenção. Pessoas com comportamento sexual de alto risco muitas vezes têm acesso limitado aos cuidados de saúde, devido a questões econômicas e/ou estigmatização social (COHEN, 2006).

Segundo a OMS, a presença destes perfis de risco vem sendo comprovada na população brasileira. Para um dos perfis prevalece a situação socioeconômica, ou seja, a baixa renda familiar, associada à educação insuficiente, à ocupação não diferenciada e à pertinência a grupos mais desfavorecidos, facilitando a aquisição de sífilis por mulheres jovens. Neste grupo, o acesso difícil ao cuidado pré-natal e um pré-natal de qualidade ruim favorecem a presença de sífilis congênita no conceito. Já, no outro perfil, semelhante ao relatado para a população de países mais desenvolvidos, muitas mulheres apresentam comportamentos de risco, como a promiscuidade sexual (mais de 3 parceiros sexuais ao ano segundo a OMS no PCDT-IST (BRASIL, 2022a) e o uso de drogas, álcool e fumo, facilitando a contaminação pela sífilis. Ao engravidar, esta mulher é, por vezes, resistente aos cuidados do serviço de saúde, comprometendo o atendimento pré-natal e propiciando a transmissão vertical de sífilis. (GUINSBURG, 2010). Analisando o perfil epidemiológico dos casos de sífilis notificados no estado de Santa Catarina nos últimos

anos (2012-2021), a partir dos dados fornecidos pela Vigilância Epidemiológica (DIVE/SC) e tendo como fonte as informações contidas no SINAN, é notável o aumento da frequência de casos notificados de sífilis congênita ao longo do período (Gráfico 1).

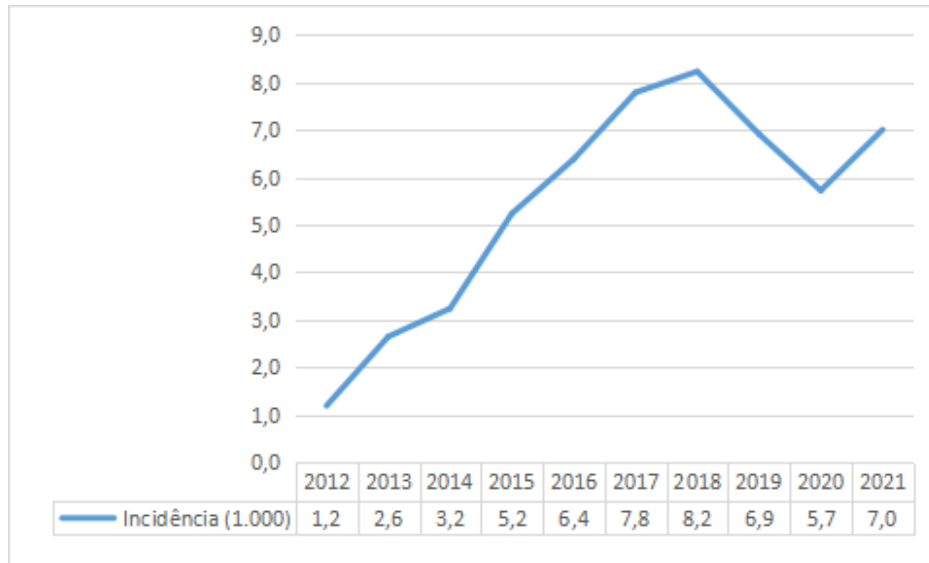
Gráfico 1 – Número de Casos Notificados de Sífilis Congênita, 2012 a 2021, Santa Catarina



Fonte: SINAN

A taxa de incidência de sífilis congênita apresentada durante os anos de 2012 a 2021 no estado de Santa Catarina foi de 5,51%. Essa taxa é um dado importante para a avaliação da qualidade do acompanhamento pré-natal ofertado. Comparando esse dado por ano de notificação e usando como base a mesma série histórica, a maior incidência ocorreu no ano de 2018 (8%), seguido pelo ano de 2017 (7,8%) (Gráfico 2). Os dados a partir de 2019 podem ter sofrido subnotificação causada pelas alterações de fluxos e redirecionamentos feitos para ajuste dos atendimentos nos serviços de saúde aos suspeitos e confirmados de COVID-19 (SAÚDE/SC, 2020).

Gráfico 2 – Taxa de Incidência de Sífilis Congênita por 1.000 Nascidos Vivos, 2012 a 2021, Santa Catarina

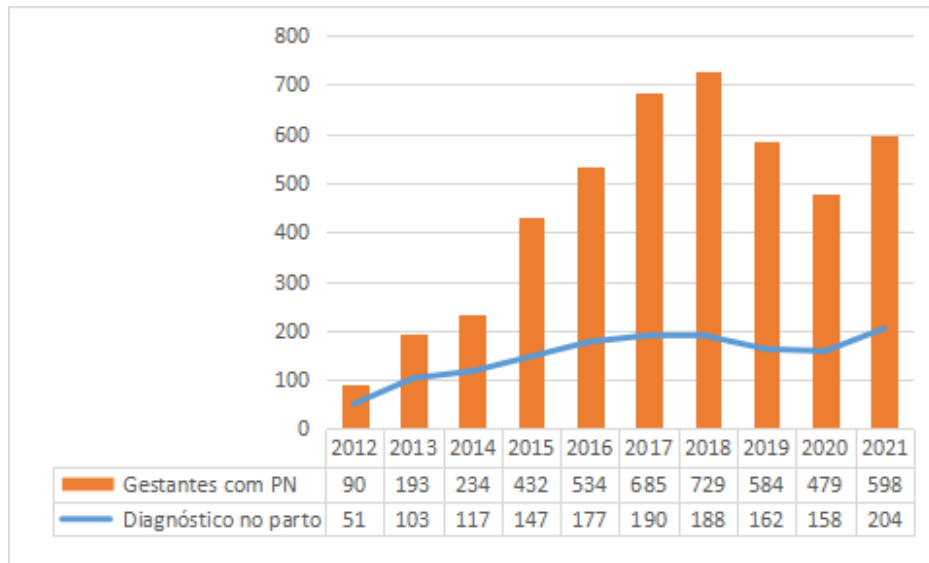


Fonte: SINAN

Conforme descrito anteriormente e no PCDT-IST (BRASIL, 2022a), as gestantes diagnosticadas com sífilis, devido à grande probabilidade de transmissão vertical, devem ser tratadas com cuidados especiais: devem ser testadas para sífilis na primeira consulta do pré-natal, no início do terceiro trimestre e na internação para o parto, em caso de aborto/natimorto ou história de exposição de risco/violência sexual. Aquelas que apresentarem TR reagente para sífilis deverão ser consideradas portadoras de sífilis até prova em contrário; na ausência de tratamento adequado, recente e documentado, deverão ser tratadas no momento da consulta e terem seus exames e tratamento registrados na caderneta de pré-natal, impedindo intervenções desnecessárias (BRASIL, 2022d).

Uma das variáveis que mede a qualidade do pré-natal é a verificação das gestantes diagnosticadas no momento do parto em comparação àquelas que realizaram o pré-natal. Entre os casos de sífilis congênita notificados no SINAN entre os anos de 2012 a 2021, das 4558 mulheres que referiram ter realizado o pré-natal, 32,8% (1497/4558) tiveram o diagnóstico de sífilis realizado na hora do parto/curetagem ou imediatamente após o parto. (Gráfico 3)

Gráfico 3 – Número de casos notificados que realizaram o pré-natal e percentagem de detecção de sífilis em gestantes realizada no momento do parto/curetagem ou imediatamente após o parto, 2012 a 2021, Santa Catarina

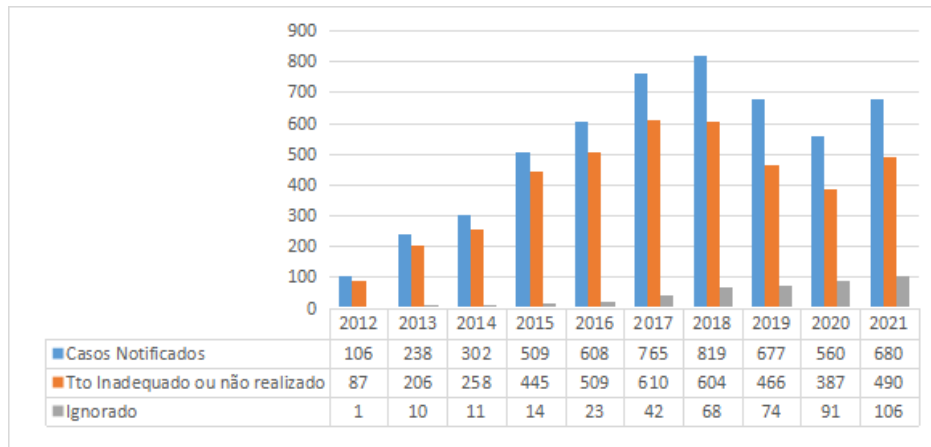


Fonte: SINAN

A transmissão vertical é passível de ocorrer em qualquer fase gestacional ou estágio da doença materna e pode resultar, como citado anteriormente, em aborto, natimorto, prematuridade (< 34 semanas de gestação) ou um amplo espectro de manifestações clínicas; apenas os casos muito graves são clinicamente aparentes ao nascimento. Entre mulheres com sífilis precoce não tratada, cerca de 40% das gestações resultam em aborto espontâneo (CDC, 1999). Segundo dados publicados no Guia para o Manejo de Sífilis em Gestantes e Sífilis Congênita (SÃO PAULO, 2016), a infecção congênita tem sido diagnosticada em apenas 1% a 2% das mulheres tratadas adequadamente durante a gestação, em comparação com 70% a 100% das gestantes não tratadas. Estima-se que, na ausência de tratamento eficaz, 11% das gestações resultarão em morte fetal a termo e 13%, em partos prematuros ou baixo peso ao nascer, além de pelo menos 20% de recém-nascidos (RN) que apresentaram sinais sugestivos de sífilis congênita.

O aumento progressivo das notificações de casos de sífilis congênita em Santa Catarina acompanhou a tendência mundial, de 106 em 2012 para 680 casos em 2021. Dos casos notificados no SINAN, em 77,2% (4062/5264) o tratamento da mãe foi inadequado ou não realizado. (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Número de casos notificados de sífilis congênita conforme tratamento (Tto) materno, 2012 a 2021, Santa Catarina



Fonte: SINAN

Em relação às 3.228 gestantes diagnosticadas durante o pré-natal nesse período em Santa Catarina, 22,6% foram tratadas adequadamente. Quando avaliamos o número total de casos notificados em relação ao momento do diagnóstico, 32,8% (1497/4558) dos casos foram notificados na hora do parto ou curetagem. Como desfecho, após avaliação clínica e laboratorial dos recém-nascidos 574 casos foram descartados. Dentre os casos que foram confirmados, 4190 foram classificados como sífilis congênita recente e 190 foram natimortos. Os abortos contabilizaram 226 casos e 4 crianças foram diagnosticadas com sífilis congênita tardia. (SINAN, 2022)

5 METODOLOGIA

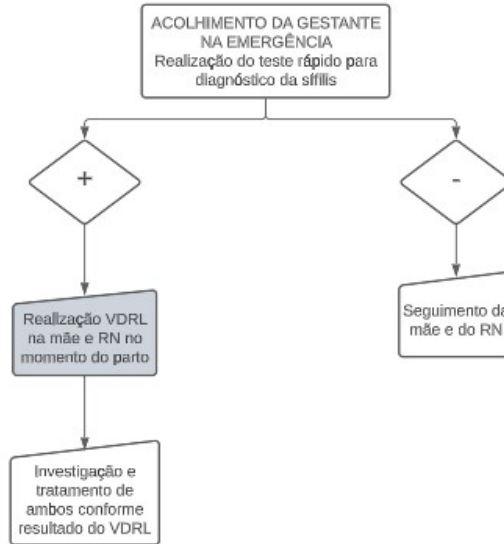
5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo retrospectivo baseado em dados prospectivos secundários e anonimizados fornecidos pelo sistema eletrônico de informações da Maternidade Carmela Dutra no período entre 1º de janeiro de 2018 e 30 de junho de 2019, comparando os resultados dos testes rápidos (TR da marca BIOCLIN) para diagnóstico da sífilis em parturientes com os resultados de testes laboratoriais (FTA-abs) coletados logo em seguida, nas mesmas pacientes, e enviadas para processamento no laboratório de análises clínicas terceirizado de referência.

5.2 LOCAL DE REFERÊNCIA

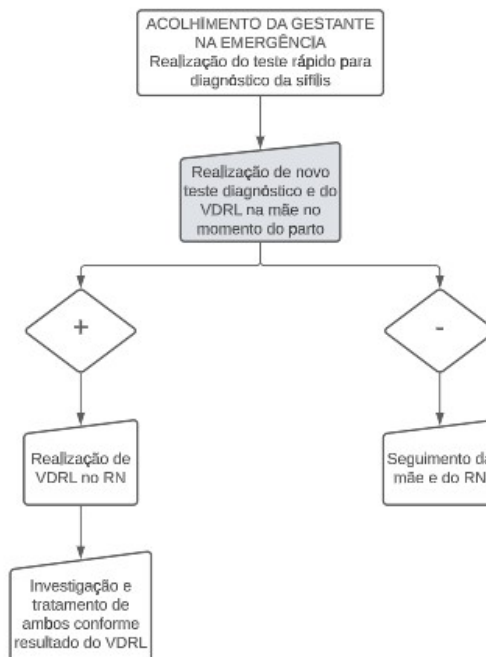
O presente trabalho de pesquisa foi realizado na Maternidade Carmela Dutra, cidade de Florianópolis, Santa Catarina. Esta é uma maternidade de referência para a macrorregião de saúde da Grande Florianópolis. Esta instituição foi escolhida pois nesse período, realizava simultaneamente os dois testes (TR e FTA-Abs) para todas as gestantes. Conforme PCDT-TV (BRASIL, 2022b) do MS, no ato da internação hospitalar para a realização do parto, toda gestante realiza o TR para sífilis, (Diagrama 1). Ao passar dos anos, os profissionais da MCD identificaram sinais e sintomas de sífilis congênita em RN de mães que tiveram resultado negativo do TR realizado na admissão. A partir de então a instituição passou a realizar o teste sorológico treponêmico em todas as mulheres para confirmação, ou seja, nesta instituição, as gestantes passam pela testagem rápida na unidade de emergência quando admitidas, e posteriormente ao serem levadas ao centro obstétrico (CO) passam por coleta de sangue para realização dos testes FTA-abs e VDRL (Diagrama 2)

Diagrama 1 – Fluxograma de testagem quanto a pesquisa de sífilis nas gestantes acolhidas na emergência obstétrica em trabalho de parto, conforme protocolo do MS



Fonte: PCDT-IST, 2022

Diagrama 2 – Fluxograma de testagem quanto a pesquisa de sífilis nas gestantes acolhidas na emergência obstétrica da MCD em trabalho de parto conforme protocolo clínico customizado exclusivamente por esta instituição



Fonte: A Autora

5.3 ORIGEM DOS DADOS

Resultados de TR (kit Sífilis Bio da marca Bioclin) e FTA-abs (ARCHITECT™ Syphilis Treponemal Test da Abbott) de mulheres que foram admitidas na MCD no período entre 1º de janeiro de 2018 a 30 de junho de 2019. Não foram utilizados os dados posteriores ao mês de junho de 2019 devido à ausência de profissional responsável pela avaliação das notificações compulsórias e segmento das investigações epidemiológicas na instituição, comprometendo a confiabilidade dos dados. Além disso, o período de pandemia de COVID-19 alterou processos de trabalho e a coleta de informações, pelo que não foram incluídos dados posteriores a essa data.

As informações necessárias para a realização deste estudo não identificaram a parturiente na sociedade (nome, documentos pessoais - prontuário, CPF, RG, nome da mãe ou pai, iniciais, prescritor) nem a localizaram com precisão no espaço territorial (endereço completo, bairro ou CEP), e os dados de granularidade individual fornecidos pela maternidade não apresentam nenhuma possibilidade de identificação (dados anonimizados). Os métodos de anonimização de dados utilizados garantem que não será possível a identificação do indivíduo, pois não permitem desfazer ou identificar o registro anonimizado na base original, ou seja, se tornam dados não identificáveis. Estes dados se enquadram na definição dos incisos III e XI do Art. 5 e o tratamento tem sua previsão no inciso IV do Art. 7 e alínea C inciso II do Art. 11 da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018). Ao término do processo os dados restarão individualizados e não identificáveis, tratados como dados não pessoais conforme prevê o Art. 12º da referida lei, “Art. 12. Os dados anonimizados não serão considerados dados pessoais para os fins desta Lei”. Com isso também se respeita o disposto no Art. 1º da Lei Nº 13.787, de 27 de dezembro de 2018 sobre a integridade, a autenticidade e a confidencialidade dos registros.

Quanto ao comitê de ética em pesquisa (CEP) a Resolução nº 510/2016, estabelece, em seu art. 1º. parágrafo único, alínea V que V - pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual não serão registradas nem avaliadas pelo sistema CEP/CONEP.

5.3.1 Critério de inclusão:

Resultados de exames de TR e FTA-abs realizados simultaneamente em mulheres que internaram em trabalho de parto.

5.3.2 Critérios de exclusão:

Resultados que apresentavam o valor apenas do TR ou do teste laboratorial;
Resultados onde os dois métodos não foram realizados na mesma internação;
Resultados de internações para cirurgia ginecológica ou abortamento.

5.4 COLETA E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados utilizados foram extraídos de relatórios gerados do sistema de prontuário eletrônico apresentando idade, município de residência, resultado do TR e resultado do FTA-abs, sem nenhuma identificação do paciente (como nome, iniciais, data de nascimento ou registro de prontuário) e, comparando os resultados dos dois métodos de exames (Figura 8).

Figura 8 – Planilha de dados fornecida através do sistema eletrônico de informações da MCD

COMPARAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS E SOROLÓGICOS PARA DETECÇÃO DE SÍFILIS NO MOMENTO DO PARTO: PRÁTICA DIÁRIA				
INSTRUMENTO DE FORNECIMENTO DE DADOS				
IDADE	MUN RES	MOTIVO INTERNAÇÃO	RESULTADOS	
			TR	FTA-abs
13	BIGUAÇU	ABORTAMENTO	REAGENTE	REAGENTE
25	FLORIANÓPOLIS	GESTANTE	NÃO-REAGENTE	REAGENTE
36	PALHOÇA	GESTANTE	NÃO-REAGENTE	REAGENTE
40	FLORIANÓPOLIS	CIRURGIA OBSTÉTRICA	NÃO-REAGENTE	NÃO-REAGENTE
21	FLORIANÓPOLIS	GESTANTE	REAGENTE	REAGENTE
21	SÃO JOSÉ	ABORTAMENTO	REAGENTE	REAGENTE
25	BIGUAÇU	GESTANTE	REAGENTE	REAGENTE

Fonte: A Autora

5.5 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS:

As variáveis quantitativas foram expressas como médias (\pm desvios-padrão). Após avaliou-se o rendimento diagnóstico de cada ferramenta: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e acurácia, com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). O teste qui-quadrado (χ^2) foi calculado para comparar a proporção de resultados positivos entre os dois testes. Este é um teste de hipóteses que se destina a encontrar um valor da dispersão para duas variáveis categóricas nominais e avaliar a associação existente entre variáveis qualitativas. O índice de concordância kappa foi calculado para avaliar a concordância do entre os critérios diagnósticos e o método de referência deste estudo. Seguindo dados da literatura, os valores de kappa são interpretados como: ausência de concordância, quando abaixo de zero; concordância pobre, quando kappa entre 0 e 0,19; concordância leve, se kappa entre 0,20 e 0,39; concordância moderada, quando kappa entre 0,40 e 0,59; concordância substancial, se kappa entre 0,60 e 0,79; e concordância quase perfeita, para os resultados de kappa entre 0,80 e 1,00. A análise classificatória do desempenho do TR foi feita através da curvaROC (Receiver Operating Characteristic) e a área sob a curva.

5.6 *SOFTWARE*

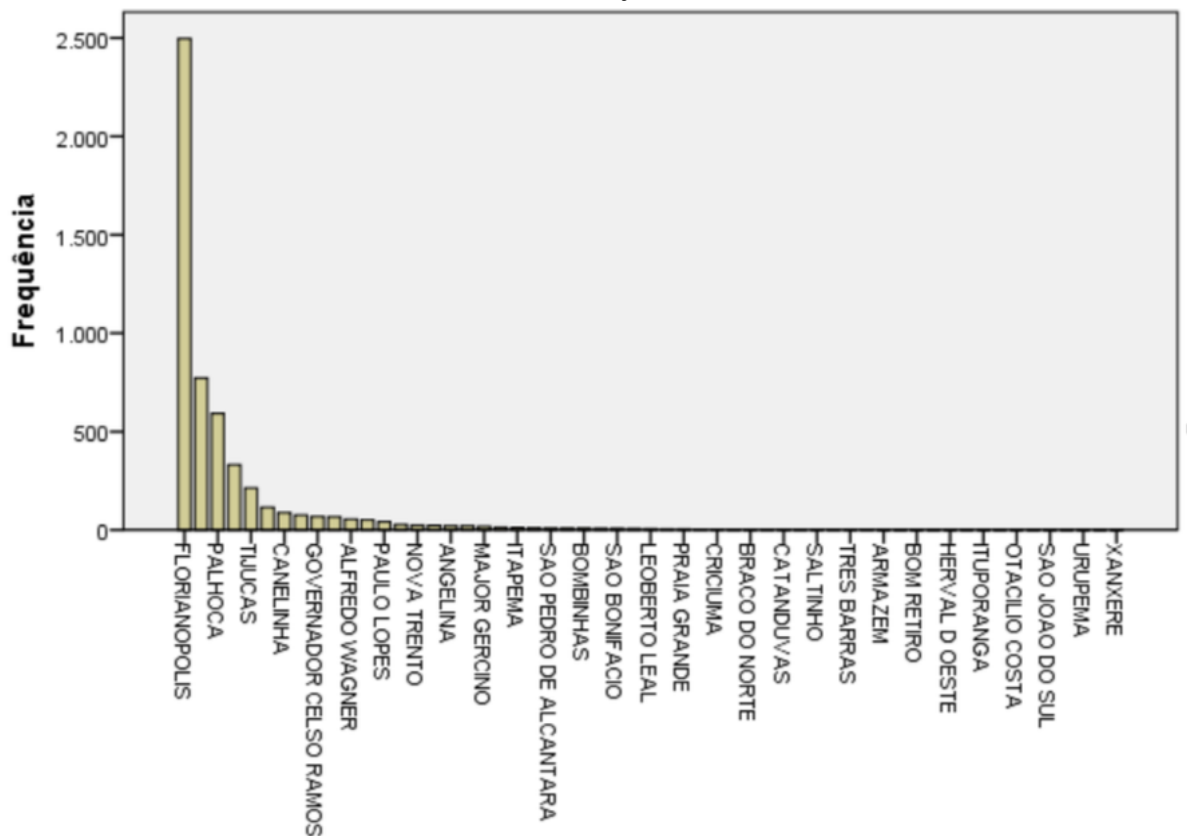
Estas informações foram inseridas no *Software SPSS Statistics* versão 23.0.0 (IBM) para as análises estatísticas.

6 RESULTADOS

No período selecionado para o estudo, a realização do TR para detecção de sífilis, enviado pelo MS para todos os municípios do país, era um procedimento padrão na admissão da gestante na unidade de emergência da MCD, e o FTA-abs era realizado pelo Laboratório Bioquímico – terceirizado para exames pela instituição. A amostra utilizada contempla 5.245 informações de resultados de testes realizados nas mulheres atendidas, com idade média de 26 anos, com variação de 13 a 47 anos e que internaram em trabalho de parto nesta instituição durante o período de 01/01/2018 a 30/06/2019. Foram excluídos todos os registros de internações para cirurgia ginecológica ou abortamento.

A MCD atende gestantes de todo estado de Santa Catarina e é referência em gestação de alto risco para a macrorregião de saúde que compreende 22 municípios. As parturientes atendidas nesse período procederam de 29 diferentes cidades do estado, sendo que 47,6% (2496/5245) declararam residência no município de Florianópolis (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Frequência de parturientes atendidas na MCD de acordo com o município de residência entre janeiro de 2018 e junho de 2019



Fonte: Sistema de Informação MCD

Tanto o TR quanto o FTA-abs foram realizados no mesmo número de mulheres (5.245). Em relação ao teste rápido, 93,6% (4907/5245) tiveram resultado “Não Reagente” e 5,3%

(276/5245) “Reagente”. O FTA-abs, considerado padrão de referência, teve 94,7% (4907/5245) de resultados “Não Reagente” e 6,4% (338/5245) “Reagente” (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise descritiva dos resultados dos testes para detecção de sífilis

	RESULTADO	N	%
Teste Rápido	Não Reagente	4969	94,7
	Reagente	276	5,3
	TOTAL	5245	100
FTA-abs	Não Reagente	4907	93,6
	Reagente	338	6,4
	TOTAL	5245	100

Fonte: A Autora

A aplicação do teste qui-quadrado (χ^2), utilizado para avaliar qual das hipóteses deste estudo é verdadeira, obteve valor de 3939,76 com 1 grau de liberdade, rejeitando a hipótese nula e indicando que há diferença significativa ($p < 0,001$) entre os resultados dos dois testes. A taxa geral de concordância (soma de resultados concordantes dividido pelo total de testes realizados) foi de 98,5% e o coeficiente de concordância de Kappa obtido foi de 86,2%. Os dados descritivos da comparação entre os resultados de ambos os testes estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Concordância dos resultados dos testes rápido e de imunofluorescência para sífilis na Maternidade Carmela Dutra entre janeiro de 2018 e junho de 2019

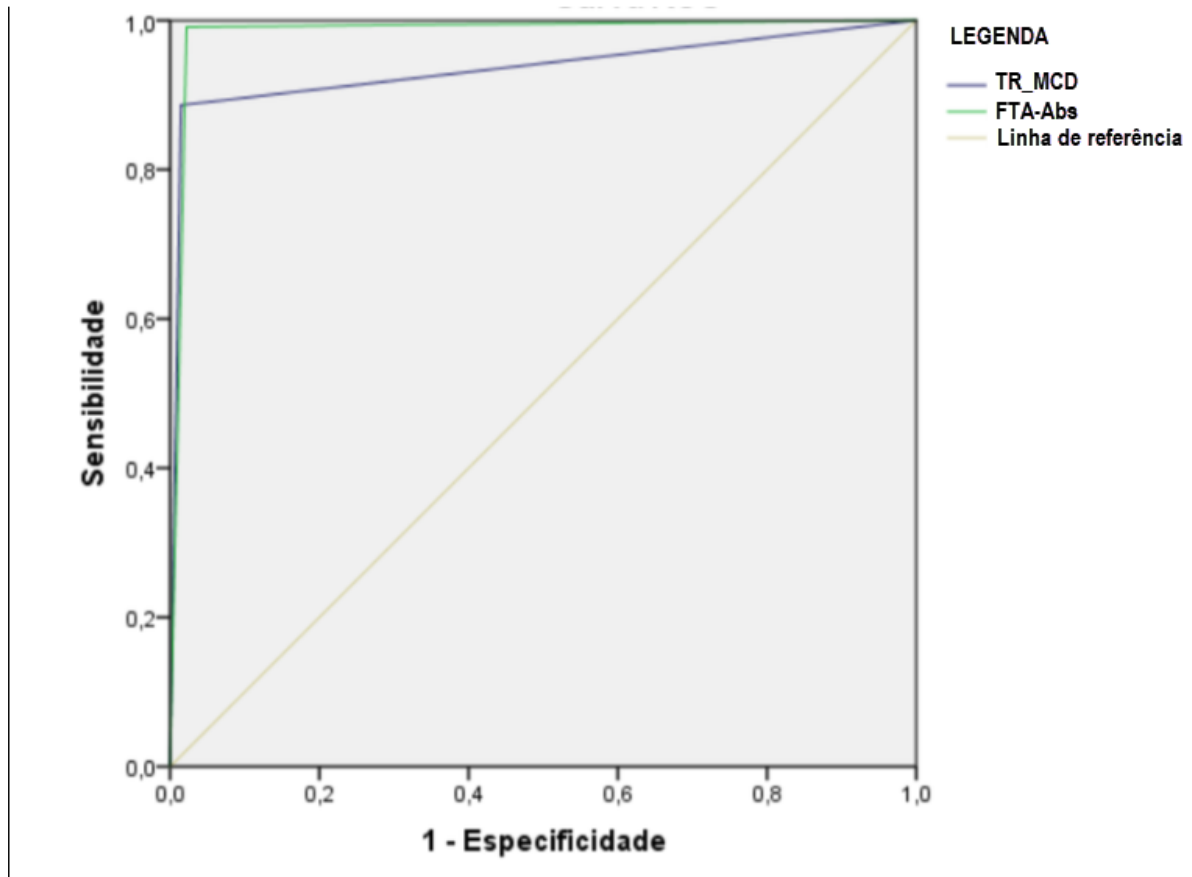
	FTA-abs		TOTAL
	Não Reagente	Reagente	
Teste Rápido	Não Reagente	4898	4969
	Reagente	9	276
TOTAL	4907	338	5245

Fonte: A Autora

O TR rápido apresentou acurácia de 98,47%, sensibilidade de 79%, e especificidade de 99,82%. A razão de verossimilhança positiva encontrada foi de 430,7 e de verossimilhança negativa de 0,21. O valor preditivo positivo foi de 98% e o valor preditivo negativo foi de 97%.

A curva ROC é a representação gráfica do desempenho de um modelo de dados quantitativos segundo sua taxa de sensibilidade e a fração de falsos positivos (especificidade). A área sob a curva ROC determinada correspondeu a 0,894 evidenciando que um teste rápido reagente tem 89,4% de chance de ser classificado corretamente. (Gráfico 6).

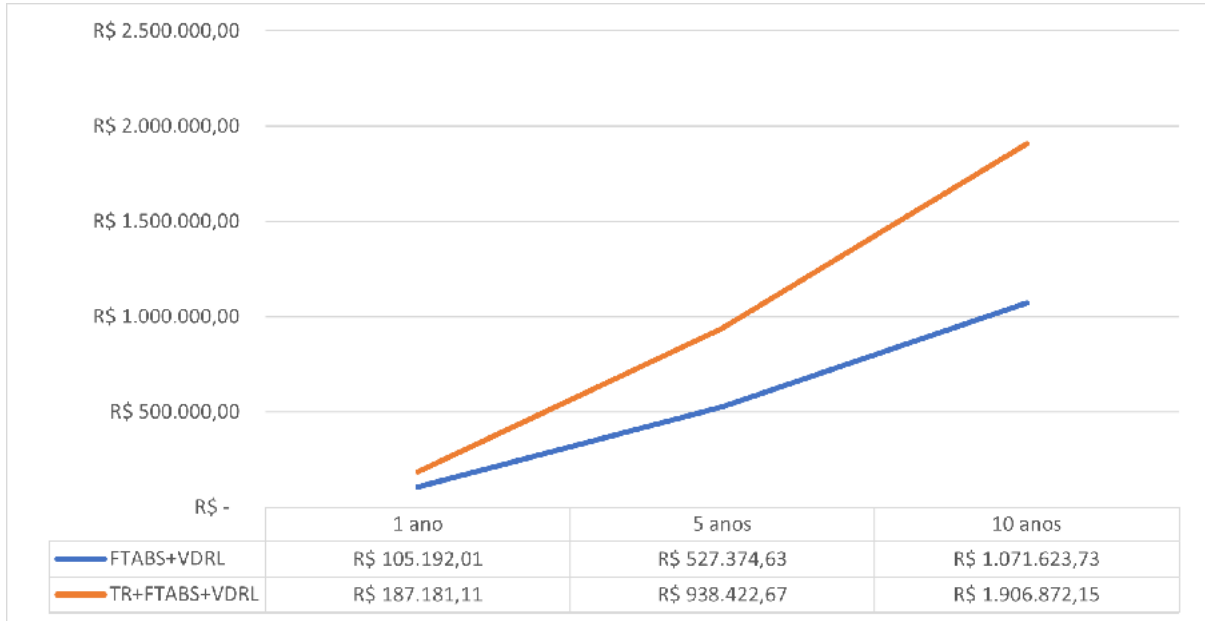
Gráfico 6 – Curva ROC



Fonte: A autora

Com base os valores descritos na tabela de pagamento do SUS para os TR, VDRL e FTA-abs (R\$10,00; R\$ 2,83 e R\$10,00 respectivamente) e considerando a projeção linear de atendimentos com base nas informações do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) foi realizada uma projeção de gastos para a próxima década considerando dois cenários distintos. No primeiro cenário a MCD utilizaria apenas o VDRL e FTA-abs para o diagnóstico de sífilis das pacientes internadas nessa instituição; e no segundo cenário a instituição manteria a utilização do TR além dos testes de VDRL e FTA-abs. No contexto de manutenção do uso dos 3 testes o sistema de saúde teria um gasto sobreposto de R\$ 835.248,42, unicamente com o custo dos testes ao longo da próxima década (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Projeção do valor em reais (R\$) com a utilização apenas de testes padrão (FTA-abs+VDRL) e do teste rápido associado ao teste sorológico (TR+FTA-abs+VDRL) na MCD para os próximos 10 anos



Fonte: A Autora com base nos dados do SIH/ Tabela SUS

7 DISCUSSÃO

As estratégias de saúde pública para prevenir e tratar a sífilis incluem a identificação precoce de indivíduos infectados em populações de alto risco, tratamento adequado, identificação de parceiros infectados e seu tratamento, modificação de comportamento de alto risco e promoção do acesso e uso de cuidados de saúde (WHO, 2016). No entanto, o acesso a testes e implementação de programas de triagem varia significativamente entre os países e entre as áreas rurais e urbanas. As dificuldades variam entre acesso a testes laboratoriais, pessoal capacitado, suprimentos adequados, qualidade dos testes e outros. Além disso, a demora do retorno das gestantes para o resultado dos exames pode comprometer o tratamento. Portanto, é de extrema importância a implantação de políticas públicas efetivas para o controle da sífilis em todo o mundo, principalmente no acesso aos testes diagnósticos e tratamento adequado, inclusive em áreas de difícil acesso (WHO, 2016).

A importância do desenvolvimento de um teste rápido de sífilis que seja barato, fácil de usar, armazenado em temperatura ambiente e que não exija muitos recursos é destacada em contextos internacionais. As metas da OMS, OPAS e UNICEF de prevenir a transmissão materno-infantil do HIV e da sífilis até 2020 incentivaram o desenvolvimento e o uso de testes rápidos em locais com poucos recursos e capacidade laboratorial limitada. Esses testes são especialmente úteis para triagem de mulheres grávidas ou em ambientes onde o acompanhamento do paciente é difícil, e nesse contexto, o tratamento pode basear-se apenas no teste treponêmico, especialmente durante a gravidez, porque as consequências da sífilis não tratadas são muito altas (SHAHRROK, 2014)

Em paralelo, as despesas com execução de testes pouco úteis precisa ser vista de forma atenciosa quando pensamos em sustentabilidade. Qualquer iniciativa que vise a redução de exames repetitivos precisam considerar os fatores organizacionais, como políticas hospitalares e incentivos departamentais, a cultura de valor, segurança, eficiência e outras particularidades do fluxo de trabalho de cada instituição (Eaton, 2017). O TR utilizado em toda a rede do SUS para a triagem de sífilis é adquirido e enviado pelo MS sem ônus para o estado, município ou instituição, incluindo a MCD, onde o teste é realizado pela equipe de enfermagem no momento da admissão na unidade de emergência. Já o FTA-abs é custeado com os recursos públicos estaduais designados para a própria instituição utilizando-se de laboratório de análises clínicas terceirizado, representando sobrecarga financeira quando executados os dois testes. No ano de 2018, com a execução de apenas um dos métodos diagnósticos poderia ter sido reduzido em R\$ 40.900,00 do recurso investido em exames laboratoriais, só nessa instituição.

Embora vários artigos, como o de Phang Romero Casas (2018) e o de Arlene (2010), compararam os dois métodos aqui testados (TR e FTA-abs), todos inferem resultados numa situação “ideal”, ou seja, são realizados em laboratórios de análises clínicas, onde uma mesma amostra de sangue é testada nas duas modalidades, pelo profissional bioquímico especializado e praticamente realizados em simultâneo ou em sequência imediata. Nas condições de laboratório, o

TR demonstrou excelente atuação como teste de triagem com alta sensibilidade e especificidade, porém diferentes fatores podem atuar sobre o teste e reduzir seu desempenho quando em condições reais, e justamente esse fato diferencia o presente trabalho de outros estudos já publicados, pois aqui compara-se os resultados de testes realizados pelos profissionais de enfermagem durante seu turno de trabalho na instituição. Apesar de treinados, esses profissionais não executam somente esta atribuição em sua escala de trabalho ou esta apresenta condições muito diversas e complexas que podem influenciar na correta realização do TR, mesmo que o procedimento seja simples. Além disso, o resultado do teste fica a encargo da interpretação do operador, que não é treinado exclusivamente para esse processo. Essas limitações estão descritas na literatura e relacionadas ao fato de não ser um teste específico para *T. pallidum* e requer operação manual, por isso seu resultado pode ser afetado pela subjetividade de interpretação do operador (BINNICKER, 2012). Quanto aos treinamentos, o MS disponibiliza capacitações no formato on-line através da plataforma TELELAB (<https://telelab.aids.gov.br/index.php/component/k2/item/769>), porém não há um momento de treinamento e avaliação prática para o executor.

Bazzo *et al* (2017) avaliou o desempenho e os aspectos operacionais de sete testes rápidos treponêmicos disponíveis comercialmente para sífilis no Brasil quanto à sensibilidade, especificidade, acurácia e valor Kappa, de acordo com um painel composto por 493 membros. Neste painel a sensibilidade variou de 85,8% a 100%, a especificidade variou de 98,7% a 100%, a acurácia variou de 96,9% a 100% e o valor Kappa variou de 0,86 a 1. No estudo de Bazzo foram utilizadas amostras de plasma positivas e negativas doadas por diferentes bancos de sangue do Brasil e testadas em bancada de laboratório por profissionais treinados exclusivamente para esta atividade.

Outro ponto sempre questionado em relação à testagem de sífilis com testes treponêmicos é a memória imunológica, pois pacientes adequadamente tratados, sem sífilis em atividade apresentam geralmente resultado reagente (WORKOWSKI *et al.*, 2010; BRASIL, 2022d). No caso principalmente da gestante, considerando que os anticorpos produzidos com a doença não proporcionam proteção contra novas infecções, a decisão de indicação de tratamento deve considerar as condições clínicas e epidemiológicas da paciente. Outra observação importante é a mudança de avaliação das baixas titulações em testes não treponêmicos a partir de 2021, com a publicação do Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis pelo MS, onde baixas titulações no teste não-treponêmico não são mais considerados como resultados falso positivos ou cicatriz sorológica (BRASIL, 2022d).

Em relação aos critérios para seleção e utilização do TR, o MS determinou como ponto corte os padrões de sensibilidade de 94,5% ou mais e especificidade igual ou superior a 93% (BRASIL, 2022d). Uma revisão sistemática publicada por Tucker *et al.* (2010) encontrou uma variação da sensibilidade dos TR para diagnóstico de sífilis na população em geral de 78% a 100%, porém outra revisão sistemática com metanálise publicada em 2021 por Martins *et al.* encontrou sensibilidade de 95%. Este último utilizou estudos de precisão diagnóstica dos TR e testes padrão de referência para o diagnóstico de sífilis em gestantes.

Ao considerar o FTA-abs como teste de rastreamento padrão de referência para sífilis, caso a MCD houvesse realizado apenas o protocolo com Teste Rápido, 71 parturientes seriam classificadas como negativas para Sífilis e não seriam submetidas ao teste VDRL subsequente. Por outro lado, 9 parturientes seriam classificadas como positivas para sífilis no teste rápido sendo desnecessariamente submetidas a testagem VDRL subsequente. Em relação à especificidade foi encontrado um valor de 99,8% - neste parâmetro o teste se demonstrou altamente eficaz em descartar a doença naqueles indivíduos saudáveis. Traduzindo essas porcentagens em número de testes realizados, com a sensibilidade encontrada somente com o uso do TR, 62 possíveis casos de sífilis em gestantes não seriam diagnosticados. Neste contexto, a existência de resultados falso negativos pode ser grave levando ao não tratamento da gestante com risco de abortamento espontâneo, parto prematuro ou morte ao nascer. Da mesma forma, como a maioria dos bebês com sífilis congênita não apresenta sintomas ao nascimento, a ausência de diagnóstico da mãe na gestação ou parto leva a criança a um quadro de sífilis congênita tardia (BRASIL, 2022d).

São raros os resultados falso-positivos devido a interferentes (BINDER; THEEL, 2016) mas podem ocorrer em portadores da doença de Lyme ou de doenças autoimunes e em pessoas com idade avançada (GHANEM; RAM; RICE, 2020). Nesses pacientes, o teste não treponêmico é geralmente não reagente; por isso, é necessário realizar um teste treponêmico adicional (com metodologia diferente do primeiro) para investigar a possibilidade de resultado falso-reagente (JANIER et al., 2020). No que tange aos resultados falsos-não reagentes, pode-se citar o efeito “hook”. Esse nome se dá devido ao formato da curva do gráfico de “sinal de positividade” versus “concentração do analito” (nesse caso anticorpos). Quanto maior a concentração de anticorpos na amostra, maior a positividade do teste. No entanto, quando se ultrapassa o equilíbrio entre a concentração de anticorpos da amostra e os reagentes, esse sinal de positividade decai ao invés de aumentar, podendo ocasionar resultados falso-reagentes. Em testes treponêmicos, esse evento é mais raro, embora passível de acontecer em alguns casos. No caso dos testes não treponêmicos, tal fenômeno também é denominado de prozona (SCHIETTECATTE; ANCKAERT; SMITZ, 2012; ZHANG, 2014). Sendo assim, para os casos em que os testes rápidos treponêmicos resultam não reagentes apesar da presença de relevantes evidências clínico-epidemiológicas de sífilis, o MS recomenda coletar uma amostra venosa para investigação laboratorial de possível efeito Hook (BRASIL, 2022d). Resultados falsos nos testes treponêmicos também podem ocorrer sempre que as instruções de transporte, armazenamento e uso de um teste não forem rigorosamente seguidas pelos profissionais dos serviços de coleta das amostras e/ou de execução. Os testes são sensíveis a altas temperaturas e não devem ser armazenados em geladeiras ou congelados, mas precisam ser mantidos em ambientes com temperatura controlada (1°C e 30°C), e seu transporte deve ser feito em caixas térmicas com gelo reciclável para reduzir grandes variações de temperatura. Além disso, há que se considerar que o TR precisa ser utilizado assim que é retirado da embalagem original, e que o tempo de espera para leitura do resultado e interpretação também interfere no resultado.

A razão de verossimilhança positiva comprovou que o teste é altamente preciso quando

reagente, ou seja, a probabilidade de encontrar um resultado positivo em uma pessoa com a doença é 430,7 vezes maior do que a probabilidade de encontrar um resultado positivo em uma pessoa sem a doença. Por outro lado, a razão de verossimilhança negativa demonstrou que a probabilidade de encontrar um resultado negativo em uma pessoa com a doença é 0,21 vezes menor do que a probabilidade de encontrar um resultado negativo em uma pessoa sem a doença. Isso sugere que o teste é altamente específico quando reagente, porém nem tanto quando não-reagente. Este resultado torna imprescindível salientar que nenhum teste diagnóstico é infalível e que os resultados devem ser interpretados em conjunto com outras informações clínicas, pois podem ser influenciados por fatores como a idade do paciente, o uso de medicamentos e a presença de outras doenças. (FIELD, 2009).

Com base nos estudos apresentados, há que se reconhecer que o TR é uma alternativa viável para uso na saúde pública, permitindo o acesso diagnóstico àquelas populações antes excluídas do acesso ao mesmo, porém os controles de qualidade precisam ser cuidadosamente executados. Estudos de custo-efetividade de diferentes estratégias diagnósticas para sífilis publicados por Drancourt M. *et al.* (2016) indicam que um TR é considerado custo-efetivo se a sensibilidade for superior a 88%. Caso contrário, a recomendação é que se use o teste padrão.

Ao considerar em conjunto os resultados deste estudo e o do estudo de custo-efetividade de Drancourt M. *et al.* 2016, considerando que a MCD possui fácil acesso aos testes laboratoriais tradicionais, recomenda-se preferir a testagem rápida e manter apenas a testagem padrão, com objetivo de reduzir o impacto financeiro da testagem dupla (simultaneamente realizar o TR e o FTA-abs). As intervenções mais bem-sucedidas descritas na literatura para redução de solicitação de testes laboratoriais repetitivos utilizaram uma abordagem multimodal com a participação de líderes clínicos e partes interessadas-chave para apoiar os esforços educacionais e promover a mudança institucional. Os estudos de Eaton K P, *et al.*; Koch C, *et al.*; e a metanálise de Yeshoua B, *et al.*; publicados em 2017, 2018 e 2023 respectivamente, são unânimes em recomendar a adoção de estratégias como a implementação de iniciativas educacionais, definição e padronização de práticas clínicas e a garantia de que os dados sejam fornecidos e distribuídos por aqueles com autoridade e responsabilidade para implementar a mudança institucional. Estes estudos também sugerem a adoção de uma estratégia de solicitação de exames médicos restritiva, removendo a funcionalidade do sistema de pedidos médicos informatizados sempre que possível, criando alertas que exibam resultados normais ou estáveis anteriores para o teste solicitado e incentivando os médicos a adotarem padrões de solicitação reflexiva com base na revisão das indicações clínicas.

A baixa sensibilidade do TR, em relação ao encontrado nos estudos de condições reais referenciados pelo MS, sugere que ocorreram intercorrências na operação manual ou no transporte e armazenamento do TR em toda extensão de sua cadeia de frio. Este estudo não foi desenhado para identificar quais fatores e quais fases da cadeia de frio foram responsáveis pela perda significativa de desempenho do teste na prática diária, porém um novo estudo pode ser realizado para responder tal questão. Os dados encontrados sugerem direcionar esforços na análise de

toda a cadeia de distribuição e transporte do teste rápido, desde a saída do almoxarifado central do MS, bem como o armazenamento em cada uma das instâncias até a chegada na unidade executora, além do treinamento permanente e rigoroso da equipe que o aplica, principalmente quanto à interpretação do resultado, caso a instituição opte por manter a testagem rápida.

Limitações encontradas nesse estudo estão relacionadas aos dados coletados, uma vez que através do banco de dados gerado podemos tabular além dos resultados dos testes, a idade e cidade de residência. A ausência de dados clínicos e do resultado do VDRL impossibilitou a correlação entre estes dados e os resultados dos testes. Outras informações poderiam trazer conclusões em relação a dados demográficos, tratamentos anteriores ou a identificação dos profissionais que realizaram o procedimento para futuros treinamentos.

Finalmente, o resultado deste estudo pode subsidiar as decisões da instituição em questão quanto a definição atual da equipe técnica em realizar tanto o TR quanto o teste padrão, bem como extrapolar seus resultados para outras instituições ligadas ao MS em todo território nacional.

8 CONCLUSÕES:

Considerando o FTA-abs como padrão de referência para o TR no diagnóstico laboratorial de sífilis, as conclusões do presente trabalho são as seguintes:

1. A sensibilidade e especificidade do TR foi de 79% e 99,82%, respectivamente.
2. A acurácia diagnóstica do TR foi de 98,47%
3. A área sob a curva ROC determinada 0,894.
4. Considerando todos os dados em conjunto, além do fluxo de trabalho do diagnóstico de sífilis na MCD, seria melhor custo-efetivo no diagnóstico de sífilis nas parturientes atendidas nessa instituição, a não realização do TR, mas diretamente do uso em paralelo de FTA-abs e VDRL.

REFERÊNCIAS

BAZZO, M.L. et al. **Avaliação de sete testes rápidos para sífilis disponíveis no Brasil utilizando painéis plasmáticos defibrinados.** *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 2017 Dez;93(S4):S46-S50. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053177. PMID: 29223962.

BERMAN, S. M. **Maternal syphilis: pathophysiology and treatment.** *Bull. World Health Organ.*, v. 82, n. 6, p. 433-438, 2004.

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

BLENCOWE, H. et al. **Lives saved tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality.** *BMC Public Health*, v. 11, Suppl. 3, p. S9, 2011.

BOSSUYT PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. **The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration.** *Clinical Chemistry*. 2003;49(1):7-18.

BOWEN, V. et al. **Increase in incidence of congenital syphilis, United States, 2012-2014.** *MMWR*, v. 64, n. 44, p. 1241-1245, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST.** Brasília : Ministério da Saúde, 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/-2022_isbn-1.pdf/view. Acesso em 15 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais - TV.** Brasília: Ministério da Saúde; 2022b. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em 15 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE,** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022c. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf. Acesso em 10 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual técnico para o diagnóstico de sífilis.** Brasília : Ministério da Saúde, 2022d. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/manual-tecnico-para-o-diagnostico-da-sifilis>. Acesso em 11 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota informativa nº 2-SEI/2017-DIAHV/SVS/ MS. Altera os critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita.** Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-02-sei2017-diahvsvsms>. Acesso em 8 de dezembro de 2021.

BRUNS DE. **The STARD initiative and the reporting of studies of diagnostic accuracy.** *Clinical Chemistry*. 2003;49(1):19-20.

CADDY, S. C.; LEE, B. E.; SUTHERLAND, K. et al. **Pregnancy and neonatal outcomes of women with reactive syphilis serology in Alberta, 2002 to 2006.** *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, [S.l.], v. 33, n. 5, p. 453, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Congenital syphilis - United States 2003-2008.** *MMWR*, v. 48, n. 34, p. 757-761, 1999.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC); WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A. **Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015.** *MMWR Recomm Rep.*, v. 64, n. 33, p. 924, 2015.

CLEMENT, M. E.; OKEKE, N. L.; HICKS, C. B. **Treatment of syphilis: a systematic review.** *Journal Am. Medical Association*, v. 312, n. 18, p. 1905-1917, 2014.

DRANCOURT M, Michel-Lepage A, Boyer S, *et al.* **The Point-of-care laboratory in clinical microbiology.** *Clin Microbiol Rev* 2016; **29**: 429–47 . doi:10.1128/CMR.00090-15.

EATON KP, Levy K, Soong C, Pahwa AK, Petrilli C, Ziemba JB, Cho HJ, Alban R, Blanck JF, Parsons AS. **Evidence-Based Guidelines to Eliminate Repetitive Laboratory Testing.** *JAMA Intern Med.* 2017 Dec 1;177(12):1833-1839. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.5152. PMID: 29049500.

ELSTEIN AS, Schwarz A. **Clinical problem solving and diagnostic decision making: selective review of the cognitive literature.** *BMJ*. 2002;324(7339):729-32. Erratum in: *BMJ*. 2006;333(7575):944.

FIELD, Andy. **Descobrimos a estatística usando o SPSS;** Tradução Lorí Viali. @ edição. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FORSMAN RW. **Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations?** *Clin Chem*. 1996;42(5):813-816.

IRWIG L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. **Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable.** *BMJ* 2002;324(7338):669-71.

IRWING L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. **Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests.** *Ann Intern Med*. 1994;120(8):667-76.

GRIMPREL, E.; SANCHEZ, P. J.; WENDEL, G. D. et al. **Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid.** *Journal of Clinical Microbiology* [S.l.], v. 29, n. 8, p. 1711, 1991.

KNOTTNERUS JA, van Weel C, Muris JW. **Evaluation of diagnostic procedures.** *BMJ*. 2002;324(7335):477-80.

KOCH, C., Roberts, K., Petruccelli, C., & Morgan, D. J. (2018). **The Frequency of Unnecessary Testing in Hospitalized Patients.** *The American Journal of Medicine*, 131(5), 500-503. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.025>.

LAGO, E. G.; VACCARI, A.; FIORI, R. M. **Clinical features and follow-up of congenital syphilis.** *Sexually Transmitted Disease* [S.l.], v. 40, n. 2, p. 85-94, fev. 2013.

MARTINS, H. F.; et al. **Evaluation of the performance of rapid diagnostic tests for syphilis - a systematic review and meta-analysis.** *Sexually Transmitted Infections*, v. 97, n. 4, p. 233-240, 2021.

MIOT, H.A.; **Análise de concordância em estudos clínicos experimentais.** *Jornal Vascular Brasileiro* v.15, p. 89-92, 2016.

NATHAN, L.; TWICKLER, D. M.; PETERS, M. T. et al. **Fetal syphilis: correlation of sonographic findings and rabbit infectivity testing of amniotic fluid.** *Journal Ultrasound Medical*, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 97, 1993.

QURESHI, F.; JACQUES, S. M.; REYES, M. P. **Placental histopathology in syphilis.** *Human Pathology*, [S.l.], v. 24, n. 7, p. 779, 1993

RAWSTRON, A. S. et al. **Congenital syphilis and fluorescent treponemal antibody teste reactivity after the age of 1 year.** *Sexual Transmission Disease*, v. 28, n. 7, p. 412-416, 2001.

REYES, M. P.; HUNT, N.; OSTREA JR, E. M. et al. **Maternal/congenital syphilis in a large tertiary-care urban hospital.** *Clinical Infect. Disease*, [S.l.], v. 17, n. 6, p. 1041, 1993.

ROMANELLI, R.M.C.; et al. **Sífilis congênita: por que sua prevalência continua tão alta.** *Revista Medica Minas Gerais*, Belo Horizonte, p.05-06, nov. 2018.

RUTH GUINSBURG, 2016, São Paulo. **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO DA SÍFILIS CONGÊNITA: Documento Científico** – Departamento de Neonatologia Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018. 22 p.

PETERMAN, T. A., & Fakile, Y. (2016). **What is the use of rapid syphilis tests in the United States?** *Sexually transmitted diseases*, 43(3), 201. <https://doi.org/10.1097/OLQ.00000000000000413>

SACKETT DL, Haynes RB. **The architecture of diagnostic research.** *BMJ*. 2002;324(7336):539-41.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Controle de doenças. Programa Estadual de DST/Aids. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids. **Guia de Bolso para o Manejo da Sífilis em Gestantes e Sífilis congênita.** São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde. 2016. Disponível em:https://saude.campinas.sp.gov.br/doencas/sifilis/guiadebolsodasifilis_2edicao2016.pdf. Acesso em 10 de fevereiro de 2022.

SOUZA, Bárbara Soares de Oliveira et al. **Análise epidemiológica de casos notificados de sífilis.** Universidade Federal Rj, Rio de Janeiro, p.1-2, jun. 2017.

PHANG, Romero Casas C, Martyn-St James M, Hamilton J, Marinho DS, Castro R, Harnan S. **Rapid diagnostic test for antenatal syphilis screening in low-income and**

middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018 Feb 21;8(2):e018132. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018132. PMID: 29467132; PMCID: PMC5855314.

SAÚDE/SC, Secretaria de Estado da. **Plano de Contingência para a Resposta a Emergência em Saúde Pública - Doença pelo SARS-CoV-2.** Florianópolis: Secretaria de Estado da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Plano_contingencia_para_respostas_as_emergencias_em_saude_publica.pdf. Acesso em 25 de agosto de 2021.

WALKER, G. J. A. et al. **Antibiotic treatment for newborns with congenital syphilis.** *Cochrane Database Syst. Rev.*, v. 2, n. 2, p. cd012071, 2019

WINKENS R, Dinant GJ. **Evidence base of clinical diagnosis: rational, cost effective use of investigations in clinical practice.** *BMJ.* 2002;324(7340):783.

WHO (World Health Organization). **Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana.** Geneva: WHO, 2013.

WHO (World Health Organization). **Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis.** Geneva: WHO, 2014.

WOODS, C. R. **Syphilis in children: congenital and acquired.** *Seminary Pediatric Infectious Disease*, [S.l.], v. 16, p. 245, 2005.

WOODS, C. R. **Congenital syphilis-persisting pestilence.** *Pediatric Infectious Disease J.*, v. 28, n. 6, p. 536-537, 2009.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: Promoting better maternal and child health and stronger health systems.** Geneva: WHO, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the treatment of Treponema (syphilis).** Geneva: 2016.

YESHOUA B , Bowman C , Dullea J , *et al.* . **Interventions to reduce repetitive orders for low-value hospital laboratory tests: a systematic review .** *BMJ Open Quality* 2023; **12**: e002128. doi: 10.1136/bmjopen-2022-002128

ZHI M, Ding EL, Theisen-Toupal J , *et al.* **The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis .** *PLoS One* 2013 ; 8 : e78962 . doi:10.1371/journal.pone.0078962

Anexos

06/07/2023, 11:50

SAGAS

Logim: [vanessavsmaciel](#) [Português](#) [English](#) [Español](#)**SAGAS**Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Início	Autor	Consultor	Editor	Mensagens	Sair
------------------------	-----------------------	---------------------------	------------------------	---------------------------	----------------------

CSP_1253/23

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Comunicação Breve
Título	Avaliação da Precisão dos Testes Rápidos para Sífilis em Condições Reais de Atendimento: Estudo comparativo
Título corrido	Avaliação da Precisão dos Testes Rápidos para Sífilis
Área de Concentração	Políticas Públicas de Saúde
Palavras-chave	Sífilis, Sorodiagnóstico da Sífilis, Estudo comparativo, Teste Rápido, Sífilis Congênita
Sugestão de consultores	Eduardo Marques Macário <eduardomacario@saude.sc.gov.br>
Autores	VANESSA VIEIRA DA SILVA MACIEL (Universidade Federal de Santa Catarina) Professor Doutor Carlos Rodrigo Zárate Bladés (Universidade Federal de Santa Catarina)

DECISÕES EDITORIAIS: [\[Exibir histórico\]](#)

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1	<i>Em avaliação.</i> Artigo enviado em 06 de Julho de 2023.			

© Cadernos de Saúde Pública, ENSP, FIOCRUZ - 2023