

Aysla Marcelino Baião

**AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS TESTES
LABORATORIAIS PARA SÍFILIS EM DOADORES DE SANGUE
DE SANTA CATARINA EM 2009 A 2012**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Emil Kupek

Co-Orientador: Prof. Dr. Fernando Dias de Avila Pires

Florianópolis
2013

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

Baião, Aysla
AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS TESTES
LABORATORIAIS PARA SÍFILIS EM DOADORES DE SANGUE DE SANTA
CATARINA EM 2009 A 2012 / Aysla Baião ; orientador, Emil
Kupek ; co-orientador, Fernando Dias de Avila Pires. -
Florianópolis, SC, 2013.
97 p.

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

Inclui referências

1. Saúde Coletiva. 2. Sífilis. 3. Sorologia. 4. Falsos
positivos. I. Kupek, Emil. II. Dias de Avila Pires,
Fernando. III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. IV. Título.

RESERVADO PARA A
FOLHA DE APROVAÇÃO

**Dedico este trabalho
à minha família**

AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer a todos que tornaram possível a elaboração deste trabalho.

À minha família, pelo incentivo e apoio constantes. Em especial meus pais, por serem meus exemplos de luta, caráter e amor. A minha irmã, por estar sempre presente me apoiando;

Ao Caio, pelo apoio, companheirismo e motivação;

Aos meus tios, Vânia e Renato, pela ajuda e atenção durante todo o Mestrado;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Emil Kupek, o meu muito obrigado por todo o auxílio e conselhos durante estes últimos dois anos;

Aos professores e colegas do Mestrado que enriqueceram minha formação;

Ao Hemocentro do Estado de Santa Catarina por disponibilizar o banco de dados necessário para a realização desta pesquisa, e a todos os funcionários pelo auxílio durante toda a pesquisa;

A Capes por me conceder a bolsa de estudos.

RESUMO

Introdução: A triagem sorológica, em doadores de sangue, representa significado estratégico para garantir a segurança e qualidade dos hemocomponentes a serem transfundidos. No rastreamento da sífilis é utilizada uma combinação de testes não treponêmicos e treponêmicos, sendo o segundo usado para confirmar o resultado da sorologia inicial. Recentemente, laboratórios passaram a adotar o chamado “algoritmo reverso”, onde a triagem inicial é realizada com o teste específico para treponema (ELISA, FTA-ABS), e confirmada com testes não treponêmicos (VDRL, RPR). O Hemocentro de Santa Catarina (HEMOSC), a partir de julho de 2011, passou a adotar o novo método sorológico para sífilis, na triagem dos doadores de sangue, depois de verificar discordâncias nos resultados com o método tradicionalmente usado. **Objetivo:** Teve-se como objetivo principal avaliar os protocolos diagnósticos utilizados pelo Hemocentro de Santa Catarina, verificando a ocorrência de resultados falsos positivos na população de doadores de sangue do HEMOSC. **Método:** Esta pesquisa avaliou o protocolo sorológico de julho de 2011 a setembro de 2012, e o comparou com o período anterior a sua adoção (janeiro de 2009 a junho de 2011). **Resultados:** Os resultados demonstraram uma diminuição de 57,9% de resultados falsos positivos com o uso do algoritmo reverso, além de um aumento de 84% na confirmação sorológica para sífilis. **Conclusão:** A triagem sorológica para sífilis com o uso do método reverso se mostrou eficaz no diagnóstico da doença em doadores de sangue do HEMOSC.

Palavras chaves: doadores de sangue, sífilis, sorologia, falso positivo.

ABSTRACT

Introduction: Serological screening in blood donors is of strategic significance to ensure the safety and quality of blood products for transfusion. In most cases, a combination of nontreponemal and treponemal tests is used, with the latter used to confirm initial test results. Recently, some laboratories have adopted the so-called "reverse algorithm" where initial screening is carried out with a specific test for treponemal (ELISA, FTA-ABS), and confirmed with a nontreponemal tests (VDRL, RPR). In the state of Santa Catarina, southern Brazil, blood banks adopted the reverse algorithm to screen blood donors for syphilis in July 2011. **Objective:** Had as main objective to evaluate the diagnostic protocols used by the Blood Center of Santa Catarina, verifying the occurrence of false positive results in the population of blood donors Hemosc. **Method:** This study evaluated the screening performance of the reverse algorithm between from July 2011 to September 2012, and compared it with the period prior to its adoption (January 2009 to June 2011). **Results:** The results showed a decrease of 57.9% in false positive results with the use of the reverse algorithm and an 84% increase in the serologic confirmation of screen-positive test result. **Conclusion:** Serological screening for syphilis using the reverse algorithm was proved effective in reducing the false positive rate in blood donors in Santa Catarina.

Keywords: blood donors, syphilis serology, false positive.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Treponema pallidum</i> , microscopia em campo escuro.....	29
Figura 2. Incidentes Transfusionais.....	40
Figura 3. Fluxograma do Ciclo do Sangue.....	41
Figura 4. Sequencia Reversa para o Diagnóstico de Sífilis, recomendado pelo CDC.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais causas de reações falso-positivas.....	37
Quadro 2. Relação entre doença e teste.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência de sífilis em homens e mulheres que procuraram atendimento em clínicas de DST, segundo cidades. Brasil, 2005.....	31
Tabela 2. Sensibilidade de Teste Diagnósticos de Sífilis de acordo com o estágio de infecção.....	35
Tabela 3. Relação de resultados dos testes sorológicos VDRL e FTA-ABS.....	36
Tabela 4. Desempenho diagnóstico dos dois algoritmos para sífilis no HEMOSC, 2009-2012.....	53
Tabela 5. Fatores que influenciam a proporção de falsos positivos no rastreamento da sífilis no HEMOSC, 2009-2011. (N= 2119 VDRL-reagentes no rastreamento).....	54
Tabela 6. Regressão logística para confirmação do teste de rastreamento de sífilis por faixa etária (N=2103).....	55
Tabela 7. Relação dos resultados dos testes sorológicos confirmados como falsos positivos depois e antes do novo esquema de rastreamento de sífilis no HEMOSC, 2009-2012.....	56
Tabela 8. Descrição da população de doadores segundo sexo, idade, doador de repetição, escolaridade e hemocentro, com suas respectivas soroprevalências e intervalos de confiança (IC 95%). HEMOSC, Florianópolis, 2011/2012 (N= 125.080).....	57
Tabela 9. Soroprevalência de Sífilis nos dois períodos pesquisados, divididos de acordo com o sexo e a faixa etária. HEMOSC, Florianópolis, 2011/2012 (N=125.080).....	58
Tabela 10. Desempenho diagnóstico dos testes para sífilis em doadores de sangue. HEMOSC, 2009-2012.....	60

LEGENDAS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
FTA-ABS	Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed
RPR	Rapid Plasm Reagin
TPHA	Treponema Pallidum Hemagglutination Assay
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IgM	Imunoglobulina de cadeia pesada μ
IgG	Imunoglobulina de cadeia pesada γ
WHO	World Health Organization
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico da célula humana
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
OMS	Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	25
REVISÃO DE LITERATURA.....	27
2.1 BREVE HISTÓRICO	27
2.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	28
2.2.1 Membrana Externa	29
2.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	30
2.4 PATOLOGIA	31
2.5 SÍFILIS CONGÊNITA	32
2.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	34
2.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	34
2.7.1 VDRL- Sorologia não treponêmica.....	36
Fonte: (ROTTA, 2005).....	37
2.7.2 FTA-ABS- Sorologia para treponema.....	37
2.7.3 ELISA.....	38
2.7.4 Ensaio imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações	39
2.8 HEMOVIGILÂNCIA.....	39
JUSTIFICATIVA.....	43
3.1 TESTES PARA SÍFILIS NO HEMOSC	44
OBJETIVOS.....	47
4.1 Objetivo Geral	47
4.2 Objetivos específicos.....	47
4.3 Objetivos secundários	47

MÉTODOS.....	49
5.1 ASPECTOS ÉTICOS	50
5.2 ORÇAMENTO FINANCEIRO DETALHADO	51
RESULTADOS.....	53
DISCUSSÃO.....	61
CONCLUSÃO.....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
ANEXOS.....	77
ANEXO 1- Ficha de Triagem Clínica	77
ANEXO 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79
ANEXO 3- Aprovação pela Plataforma Brasil.....	81
ANEXO 4- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hemosc	83
ANEXO 5- Artigo Científico.....	85

INTRODUÇÃO

Doença infecciosa sistêmica crônica, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, se caracteriza por períodos sintomáticos distintos e alternados por longos períodos de latência (LARSEN, 1995).

A transmissão pode ocorrer por via sexual, congênita e por transfusão sanguínea. Os casos de transmissão por meio de hemocomponentes são raros, graças à triagem sorológica realizada em doadores de sangue e pelo pouco tempo de sobrevivência do *T.pallidum* na bolsa de sangue. Porém, apesar do procedimento ser realizado dentro das normas técnicas, a transfusão sanguínea pode oferecer risco potencial na transmissão de doenças infecciosas. O monitoramento sorológico da sífilis, entre outras doenças, serve como uma importante medida preventiva transfusional, a fim de evitar danos a receptores de hemocomponentes, através de métodos de diagnóstico laboratorial ideais para que se reduzam ainda mais os riscos de infecção. Além disso, a triagem clínica realizada por profissionais capacitados, também deve ser feita com atenção para a detecção, aconselhamento e verificação de situações de risco (NETO, 2007).

A triagem sorológica para sífilis, em doadores de sangue, vem sendo realizada desde a década de 1950 (SAÉZ-ALQUÉZAR, 2007a). Na maioria dos países, as recomendações oficiais não especificam que tipo de teste sorológico deve ser empregado. De acordo com a resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004, do Ministério da Saúde, todas as bolsas de sangue coletadas devem ser obrigatoriamente, submetidas aos testes para detectar as seguintes infecções: Sífilis, Hepatites B e C, Doença de Chagas, HIV (tipos 1 e 2), Malária (só nas áreas endêmicas), HTLV I e II.

A segurança da transfusão sanguínea depende de alguns fatores que, em conjunto, vão determinar a qualidade dos hemocomponentes a serem transfundidos. Dentre eles podemos destacar a seleção da população de doadores, triagem clínica, realização dos testes imunohematológicos, triagem sorológica e o uso racional dos hemocomponentes. A triagem sorológica, empregada para evitar a transmissão de agentes infecciosos, apresenta um significado estratégico especial, no sentido de poder validar ou não a utilização dos hemocomponentes a serem utilizados nos procedimentos hemoterápicos (SAEZ- ALQUÉZAR, 2007a).

No Hemocentro do Estado de Santa Catarina (HEMOSC), a partir de mês de julho de 2011, o método implantado no laboratório de

sorologia, para o rastreamento de sífilis em doadores de sangue, foi o chamado “algoritmo reverso” no qual o primeiro teste utilizado é o treponêmico, logo, específico para anticorpos contra *T. pallidum*, seguido por testes VDRL e FTA-ABS empregados em paralelo para confirmação dos resultados reagentes no primeiro teste. No período anterior (janeiro de 2009 a junho de 2011) utilizava-se o método tradicional, como indicado pelo CDC (2011), porém foi constatada a ocorrência de muitos resultados falsos positivos na sorologia diagnóstica para sífilis. Com o intuito de garantir resultados mais confiáveis durante a rotina do HEMOSC, adotou-se o protocolo de rastreamento sorológico, avaliado nesta pesquisa.

Através de pesquisa bibliográfica dos últimos 10 anos, realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO, além de livros de literatura especializada, verificou-se que estudos sobre o perfil epidemiológico da sífilis e avaliação dos métodos diagnósticos foram realizados, porém com poucas pesquisas sobre resultados falso-positivos em sorologias diagnósticas para sífilis em doadores de sangue estão disponíveis, cerca de 20 achados no PubMed (“False Positive Reactions” [Mesh]) AND “Syphilis Serodiagnosis” [Mesh] AND “Blood donors” [Mesh]). Apenas cinco pesquisas foram encontradas sobre o uso do algoritmo reverso no rastreamento da sífilis (“sífilis” [Mesh] AND reverse algorithm), sendo nenhuma nacional. As palavras chaves utilizadas para a pesquisa bibliográfica foram: syphilis, serodiagnosis, blood donors, prevalence, false positive, reverse algorithm. Deste modo, justifica-se o presente estudo devido seu ineditismo e sua importância para garantir a hemosegurança dos hemocomponentes.

Diante do exposto, esta pesquisa teve como objetivo principal avaliar os protocolos diagnósticos para sífilis, utilizados pelo Hemocentro do Estado de Santa Catarina, durante o período de janeiro de 2009 a setembro de 2012, com o intuito de verificar a ocorrência de resultados falsos positivos durante os dois períodos e avaliar o desempenho do algoritmo reverso na população de doadores de sangue do HEMOSC.

REVISÃO DE LITERATURA

2.1 BREVE HISTÓRICO

No século XV, na Europa, a sífilis se tornou conhecida e transformou-se em uma das principais pragas mundiais, devido a sua rápida disseminação. Assim como algumas outras doenças (tifo, malária, varíola), a sífilis não possui uma origem bem esclarecida, apenas teorias que tentam explicá-la. Alguns estudiosos acreditam que a sífilis era endêmica no Novo Mundo e teria sido introduzida na Europa pelos marinheiros que haviam chegado das Américas (AVELLEIRA, 2006; BRUIT, 2002). Um dos argumentos utilizados é o fato de não haver relatos ou qualquer referência à doença na Europa antes de 1492, apenas após o descobrimento do Novo Mundo. Segundo AZULAY (1988), fósseis com alterações ósseas de natureza sífilítica foram encontrados nas Américas e datados da época pré-colombiana (1492), data que coincide com o início das epidemias de sífilis na Europa, no século XV. Uma segunda teoria defende a origem da sífilis a partir de mutações e adaptações sofridas por espécies de treponemas endêmicas no continente africano, tampouco com evidências contestáveis (AVELLEIRA, 2006).

A infecção pelo *T. pallidum* já foi considerada a causa de todos os males no século XIX, mas com o advento da penicilina na década de 1940 e com a melhoria dos cuidados com a saúde, houve diminuição da incidência de sífilis, tanto da forma adquirida por via sexual quanto pela via congênita. Esta diminuição foi muito expressiva, chegando-se a prever a erradicação total da doença até o final daquele século. Entretanto, os números voltaram a crescer a partir da década de 1960 e mais acentuadamente na década de 1980, concomitantemente à popularização do uso de drogas recreativas e mudanças no comportamento relacionado à sexualidade humana, como o advento da pílula anticoncepcional (MILANEZ, 2008).

No final dos anos 1970, com o aparecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), houve um redimensionamento das doenças sexualmente transmissíveis. O papel da sífilis como fator facilitador (o cancro serve como porta de entrada para o vírus) na transmissão do vírus HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) ocasionaria novo interesse pela sífilis e a necessidade de estratégias para seu controle (AVELLEIRA, 2006).

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico foi descoberto pelo zoólogo alemão Fritz Richard Schaudinn em 1905 e recebeu a denominação inicial de *Spirochaeta pallida*, devido sua forma espiralada, flexível, fina e com a presença de um endoflagelo ou filamento axial. Após recebeu a nomeação atualmente utilizada, *Treponema pallidum* (SOUZA, 2005).

O agente causador da sífilis é uma bactéria da família dos Treponemataceae, de formato helicoidal com cerca de 5 a 20 µm de espessura (Figura 1). Não possui membrana celular e é protegido por um envelope externo com três camadas ricas em moléculas de ácido N-acetil mirâmico e N-acetil glucosamina. Apresenta flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria e encontram-se junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal, movendo-se por rotação do corpo em volta destes filamentos (NETO, 2007).

O *T. pallidum* não é cultivável *in vitro* e é um patógeno exclusivo dos seres humanos, porém é capaz de causar infecções em macacos e ratos quando inoculado experimentalmente. Não resiste fora do organismo humano por mais de 24 horas, sendo destruído pelo calor e pela falta de umidade. Além disso, prefere ambiente com baixo teor de oxigênio e apresenta poucos componentes protéicos em sua parede externa (NETO, 2007). Apresenta baixa sobrevivência em bolsas de sangue, por serem armazenadas em baixa temperaturas (4°-8°C) e pela presença de citrato, porém sua inativação parece depender da carga bacteriana, ou seja, quanto maior a carga, maior o tempo de armazenamento necessário, podendo chegar a cinco dias (SAEZ-ALQUÉZAR, 2007a).

As características antigênicas de *Treponema pallidum* são pouco conhecidas, já que só é possível cultivá-las *in vivo* com sua inoculação em testículos de coelhos (o cultivo *in vitro* de treponemas virulentos e viáveis é muito difícil). Porém, esta técnica gera uma quantidade pequena de bactérias, além da possibilidade de contaminação dos microrganismos com componentes do testículo do animal inoculado (BAZZO, 1999; CAMARGO, 1996).

Figura 1. *Treponema pallidum*, microscopia em campo escuro.



Fonte: www.cdc.gov

2.2.1 Membrana Externa

Treponema pallidum é uma bactéria incomum em termos de estrutura, fisiologia e interações parasito-hospedeiro. Estas características estão relacionadas, direta ou indiretamente, a suas proteínas, que são responsáveis, em grande parte, por suas atividades funcionais (NORRIS, 1993).

O *T. pallidum* possui uma notável capacidade de escapar das respostas humorais e celulares dos hospedeiros. Isto se deve à estrutura diferenciada da membrana externa e arquitetura molecular. A membrana exterior possui uma escassez de proteínas, tornando-a pouco imunogênica, enquanto que as proteínas altamente imunogênicas são as lipoproteínas, que se encontram mais internamente, próximo à membrana citoplásmática (RADOLF, 1995).

A antigenicidade limitada de *Treponema pallidum* devido sua escassez de proteínas no exterior da membrana foi comprovada através de técnicas de microscopia imunoeletrônica e de imunoenensaio, que demonstraram que os principais imunógenos de *T. pallidum* não estão expostos na superfície da bactéria. De acordo com Cox (1992), os

treponemas que apresentaram rupturas em suas membranas externas tiveram respostas antigênicas muito maiores, quando comparados às bactérias intactas.

Devido a esta estrutura celular diferenciada, o organismo não consegue produzir respostas antigênicas suficientes para combater a infecção, além de dificultar a produção de vacinas eficazes (RADOLF, 1995).

2.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Segundo World Health Organization (OMS) 2011, cerca de 448 milhões de novos casos de doenças sexualmente transmissíveis curáveis ocorrem anualmente pelo mundo em adultos com idade entre 15 a 49 anos.

Os estudos nacionais de prevalência de sífilis estão direcionados a grupos específicos, como mulheres e homens jovens sexualmente ativos, gestantes, usuários de drogas, doadores de sangue e recrutas do exército. Dentre algumas pesquisas de prevalência na população de doadores de sangue realizadas no Brasil, nota-se certa diferença entre as regiões, por exemplo, de 2,1% em Guarapuava (Paraná), 0,49% no Amazonas, 0,3% em Cruz Alta (Rio Grande do Sul), e de 1,1% em São Paulo (FERREIRA, 2007; BOFF, 2011; OLIVEIRA, 2008; SALLES, 2003).

O Ministério da Saúde aponta para cerca de um milhão de novos casos de sífilis anualmente (BRASIL, 2011). O Estado de Santa Catarina, segundo estimativas do Ministério da Saúde, tem uma taxa de prevalência de sífilis em gestantes de 1,4%, correspondendo a cerca de 1.200 casos de infecção materna e cerca de 300 casos de sífilis congênita ao ano (BRASIL, 2011). Entretanto, parece existir uma divergência em relação ao grande número de casos estimados, em estudos sentinelas, e o pequeno percentual notificado. Então, ou os casos detectados não estão sendo notificados ou podem não estar sendo diagnosticados (BRASIL, 2011).

De acordo com estudo realizado pelo Ministério da Saúde em 2005 a prevalência da sífilis na população brasileira que procurou atendimento em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST) foi superior a 3% (Tabela 1), não apresentando diferença significativa entre homens e mulheres. Já entre gestantes, estima-se uma prevalência de 2,6%, uma taxa claramente superior ao limiar de 1% preconizado

pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como indicador de gravidade deste problema para saúde pública (BRASIL, 2008).

Tabela 1. Prevalência de sífilis em homens e mulheres que procuraram atendimento em clínicas de DST, segundo cidades. Brasil, 2005.

Cidade	Mulheres			Homens			Total		
	Estudado	+	%	Estudado	+	%	Estudado	+	%
Fortaleza	341	14	4,1	131	4	3,1	472	18	3,8
Goiânia	461	8	1,7	128	2	1,6	589	10	1,7
Manaus	451	20	4,4	186	6	3,2	637	26	4,1
Porto Alegre	375	15	4,0	181	4	2,2	556	19	3,4
Rio de Janeiro	NR	-	NR	4/61	4	6,6	61	4	6,6
São Paulo	458	13	2,8	187	9	4,8	2645	22	3,4
Total	70/2086	70	3,4	874	29	3,3	2960	99	3,3

Fonte: Prevalências e freqüências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Ministério da Saúde, Brasil (2008).

Em relação à faixa etária, o Ministério da Saúde afirma que a população com idade superior a 40 anos possui as maiores prevalências de sífilis, tanto para as mulheres, como para os homens. Ao comparar-se a prevalência, para ambos os sexos, das pessoas de 40 anos ou mais (8,7%) com a taxa daqueles com idade abaixo de 40 anos (2,7%), verificou-se uma diferença fortemente significativa ($p < 0,001$). Existe uma freqüência de infecção de 3 a 4 vezes maior para as pessoas com mais de 40 anos se comparado com as de idade inferior (BRASIL, 2008). É possível que a sífilis, sendo uma doença relativamente simples de curar na fase inicial, recebeu um tratamento mais eficaz nas campanhas contra doenças sexualmente transmitidas (DSTs), diminuindo a soroprevalência para sífilis nos mais jovens (KUPEK, 2001). Já a soroprevalência nos doadores com mais de 45 anos pode se tratar de uma infecção adquirida até décadas atrás, pois indivíduos mais velhos foram expostos por mais tempo a sífilis e a prevalência desta infecção era maior que nos dias de hoje (SCHMIDT, 2001).

2.4 PATOLOGIA

A sífilis tem como principal forma de transmissão a via sexual, seguida pela transplacentária ou vertical, após pela via sanguínea. A doença pode ser dividida em quatro fases clínicas:

primária, secundária, latente (recente e tardia) e terciária (MENDEL, 2005).

O protossifiloma, lesão primária no local de inoculação, surge em média de 10 dias a 3 meses após o contato sexual, evoluindo para uma ulceração indolor (cancro duro). A lesão tende a desaparecer espontaneamente após 4 a 6 semanas, seguindo-se a fase de secundarismo, com sinais cutâneos mais evidentes. Esta se manifesta cerca de 1 a 6 meses após o desaparecimento do protossifiloma, que também cede espontaneamente após um período de 2 a 6 semanas. Após segue-se a fase de sífilis recente latente, no primeiro ano pós-infecção, quando pode haver recorrências de lesões cutâneas, mucosas, oculares e, ocasionalmente, a neurosífilis recente. A doença pode ficar latente por 5 a 20 anos ou mais após a infecção, para então dar lugar à sífilis terciária, com lesões destrutíveis e irreversíveis, cardiovasculares ou do sistema nervoso central, com demência e psicose (CAMARGO, 1996).

2.5 SÍFILIS CONGÊNITA

Durante a gravidez, a mulher apresenta um risco maior de adquirir doenças sexualmente transmissíveis, devido à ocorrência de modificações no sistema imunológico que a predis põem às doenças infecciosas, tornando-se um dos problemas mais comuns do período gestacional (FREITAS, 2005; KUPEK & OLIVEIRA, 2012).

Treponema pallidum, quando presente na corrente sanguínea da gestante, atravessa a barreira placentária e penetra na corrente sanguínea do feto. A transmissão pode ocorrer em qualquer fase da gestação, estando, entretanto, na dependência do estado da infecção na gestante, ou seja, quanto mais recente a infecção, maior o número de espiroquetas circulantes e, portanto, mais facilmente o feto pode ser afetado. Inversamente, infecção antiga leva à formação progressiva de anticorpos pela mãe, o que atenuará a infecção ao conceito, produzindo lesões mais tardias na criança. Sabe-se que a taxa de transmissão vertical da sífilis em mulheres não tratadas é superior a 70% quando estas se encontram na fase primária ou secundária da doença, reduzindo-se para 10% a 30% na fase latente ou terciária (AVELLEIRA, 2006; BRASIL, 2005). Em pesquisa realizada em Itajaí, SC, no período de 2004 a 2007, com 10.147 gestantes, verificou-se uma taxa de transmissão vertical da sífilis de 68,89%, sendo que menos da metade das gestantes com sífilis receberam o tratamento preconizado (KUPEK & OLIVEIRA, 2012).

O quadro clínico da sífilis congênita varia de acordo com alguns fatores: o tempo de exposição fetal ao agente causador (duração da gestação com sífilis sem tratamento), a carga treponêmica materna, a virulência do treponema, o tratamento da infecção materna, a coinfeção materna pelo HIV ou outra causa de imunodeficiência. Esses fatores poderão acarretar aborto, óbito fetal ou neonatal, bem como sífilis congênita “sintomática” ou “assintomática”, recente ou tardia (BRASIL, 2005). As manifestações perinatais ocorrem na forma de lesões bolhosas, com treponemas em seu interior, na palma das mãos, planta dos pés, ao redor da boca e do ânus, baixo peso, rinite com coriza serossanguinolenta, obstrução nasal, prematuridade, osteocondrite, periostite ou osteíte, choro ao manuseio. Já as manifestações tardias incluem ceratite intersticial com cegueira, dentes de Hutchinson (deformados), surdez e comprometimento de fígado e pulmão, dificuldade no aprendizado, hidrocefalia e retardo mental (BRASIL, 2005; LARSEN, 1990; BAZZO, 1999).

A sífilis congênita é doença de notificação compulsória, com compromisso internacional de eliminação enquanto problema de saúde pública. A prevalência de sífilis no país em parturientes encontra-se em 1,6%, cerca de 4 vezes maior que a infecção pelo HIV, representando cerca de 50 mil gestantes infectadas no ano de 2005 (BRASIL, 2007). Esse agravamento é considerado um claro marcador da qualidade da assistência à saúde no pré-natal. No Brasil, no ano de 2007, a incidência de sífilis foi de 0,18%, enquanto que na cidade de Itajaí, durante os anos de 2002 a 2007, foi de 0,3%, três vezes maior que da Região Sul (0,1%) e superior às demais regiões brasileiras, tais como Sudeste (0,18%), Nordeste (0,21%) e Norte (0,23%) (BRASIL, 2005; BRASIL, 2007; KUIPEK & OLIVEIRA, 2012).

Com a realização do diagnóstico da sífilis e o tratamento adequado da gestante e do seu parceiro durante o pré-natal, é possível eliminar a sífilis congênita como problema de saúde pública, ou seja, reduzir a incidência desse agravamento até 0,5 casos por mil nascidos vivos. Apesar da elevada cobertura de pré-natal no país, observa-se, com frequência, a não realização da rotina preconizada, com frequente ausência do rastreamento para sífilis com teste VDRL, tendo como consequência a falta de tratamento adequado da gestante e do seu parceiro (BRASIL, 2007).

2.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico laboratorial da sífilis depende da sua fase de infecção. Os exames incluem a pesquisa direta de *Treponema pallidum* em campo escuro, indicada na fase primária da doença (presença do cancro), os testes sorológicos não específicos, anticardiolipina, e os específicos ou antitreponêmicos. Entre os testes não específicos, dispomos do VDRL e do RPR. São testes quantitativos, ambos de baixo custo, que se positivam a partir da segunda semana após aparecimento do cancro duro e apresentam títulos mais elevados na fase secundária. Por serem quantitativos, existe a tendência de se tornarem negativos entre seis e 12 meses, são os mais indicados para acompanhamento terapêutico da doença. São testes não específicos, pois detectam anticorpos anticardiolipina que surgem tanto na sífilis como em outras doenças, entre elas o sarampo, hepatite, leptospirose e tuberculose (NADAL, 2007).

Os testes para detectar anticorpos anti *T. pallidum*, como o FTA-ABS (Fluorescent Treponemal antibody-absorption), o TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Test), o teste imunoenzimático ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), e o imunoensaio com revelação quimioluminescente, são específicos e qualitativos. Essas reações também se tornam positivas a partir da segunda semana após o aparecimento do cancro sífilítico, assim se mantendo em todas as fases da sífilis não estando indicadas para o acompanhamento após o tratamento da doença. Atualmente, o diagnóstico laboratorial da sífilis é realizado combinando testes treponêmicos e não treponêmicos, como recomenda o Ministério da Saúde através da portaria 3.242 de 30 de dezembro de 2011, que dispõe sobre o fluxograma laboratorial para sífilis (BRASIL, 2011). Muitos laboratórios têm optado pelo VDRL e o ELISA por serem de fácil execução (NADAL, 2007).

2.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A sífilis pode ser assintomática, portanto, o rastreamento sorológico é recomendado à população de alto risco para detectar infecções latentes, em gestantes para prevenir a sífilis congênita, e em doadores de sangue para prevenir a transmissão através da transfusão (CDC, 2011).

Ainda não existe um teste ideal para o diagnóstico sorológico de sífilis (Tabela 2), com sensibilidade e especificidade de 100%, e que

possa ser usado em qualquer fase da doença com garantia que sejam detectados os anticorpos, independente de sua quantidade (LARSEN, 1995). O CDC recomenda que o rastreamento sorológico da sífilis seja feito com um teste não treponêmico, como o RPR ou VDRL, para identificar pessoas com uma possível infecção não tratada. Este rastreamento deve ser seguido por um teste treponêmico confirmatório (CDC, 2011).

Tabela 2. Sensibilidade e Especificidade dos Testes Diagnósticos de Sífilis de acordo com o estágio de infecção.

Testes	Sensibilidade				Especifi- cidade
	Primária	Secundária	Latente	Terciária	
VDRL	78% (74%- 87%)	100%	95% (71%- 100%)	70%	96%-99%
ELISA	84%	100%	100%	96%	84- 100%
FTA-ABS	84%	100%	100%	96%	97-100%

Fonte: SAEZ-ALQUÉZAR (2007b), LARSEN (1995) e PEELING (2004).

O VDRL e o RPR são testes de execução rápida e simples, mas resultados errôneos podem ser obtidos se não for seguida a padronização determinada para a execução da metodologia. Esta padronização não é observada em muitos laboratórios, gerando resultados diversos quando uma mesma amostra é testada em diferentes locais, ou quando são usados testes não treponêmicos de diferente procedência na mesma amostra, reforçando a importância do uso de testes treponêmicos confirmatórios de qualidade para identificar possíveis resultados falso-positivos (SANTOS, 2007).

Testes não treponêmicos podem ser não reativos no início da infecção e em estágios mais avançados da doença, enquanto os testes treponêmicos apresentam-se reagentes nos estágios iniciais e podem permanecer reativos durante toda a vida, mesmo após um tratamento bem sucedido (CDC, 2011). O conhecimento sobre a patologia da sífilis e dos diferentes métodos diagnósticos é importante para a correta interpretação dos resultados sorológicos e o devido encaminhamento dos pacientes (CDC, 2008).

A Tabela 3 ilustra os possíveis resultados e interpretações dos testes sorológicos utilizados pelo Hemocentro de Santa Catarina.

Tabela 3. Relação de resultados dos testes sorológicos VDRL e FTA- ABS.

VDRL	FTA- ABS	INTERPERTAÇÃO
POSITIVO	POSITIVO	Sífilis em qualquer fase
POSITIVO	NEGATIVO	Falso positivo para sífilis
NEGATIVO	POSITIVO	Fase inicial ou latente, pós-tratamento (“cicatriz sorológica”)
NEGATIVO	NEGATIVO	Ausência de Infecção

Fonte: NADAL, 2007; WHO, 2008.

2.7.1 VDRL- Sorologia não treponêmica

Os testes não treponêmicos, como o VDRL, detectam anticorpos anti cardiolipina e não são específicos para infecções de *Treponema pallidum*. Testes quantitativos são utilizados no monitoramento de respostas ao tratamento ou para indicar novas infecções (CDC, 2008). A sensibilidade e a especificidade dos testes anti cardiolipina podem variar acentuadamente se não forem seguidas, rigorosamente, as técnicas preconizadas. Caso contrário, falsos positivos e falsos negativos podem ocorrer com maior frequência. É necessário que os laboratórios realizem uma manutenção rigorosa e um controle de qualidade constante, interno e externo (CAMARGO,1996).

Resultados falsos positivos ocorrem em cerca de 2% da população dos Estados Unidos, sendo associados a outras condições, incluindo gestação, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, uso de drogas intravenosas, tuberculose, infecções por rickettsia, endocardite bacteriana, entre outras desordens imunológicas (CDC, 2008).

A sensibilidade do teste na fase primária é de 78%, elevando-se nas fases secundária (100%) e latente (96%) (SAEZ-ALQUÉZAR,2007b; LARSEN, 1995; NADAL, 2007). Com mais de um ano de evolução da sífilis, a sensibilidade cai progressivamente, fixando-se, em média, em 70%. O teste não treponêmico pode ser reagente por longos períodos, cicatriz sorológica, porém, depois de instituído o tratamento, apresenta queda progressiva nas titulações, podendo se tornar não reagente, por isso é o teste sorológico indicado no seguimento terapêutico (SAEZ-ALQUÉZAR,2007b). Quanto à especificidade, os testes anti cardiolipina, quando aplicados à população de baixo risco de sífilis, tais como a de doadores de sangue, apresentam

1% de falsos resultados positivos, mas estes podem atingir porcentagens mais elevadas em idosos, gestantes, usuários em drogas e diferentes grupos de pacientes (Quadro 1), com níveis de até 40% de falsos resultados positivos (CAMARGO, 1996).

Quadro 1. Principais causas de reações falso-positivas

LIPÍDICAS	infecções/ infestações	malária	endocardite bacteriana
		hanseníase	sarampo
		tifo	varicela
		pneumonia viral	filariose
		mononucleose	trípanossomíase
		tuberculose	leptospirose
	doenças imunes	hepatite	
		lúpus sistêmico	
	outras condições	poliarterite nodosa	
		artrite reumatóide	
gestação			
		drogas ilícitas	
		senectude	
TREPONÊMICAS		colagenoses	
		sádios com fator reumatóide	
		hansenianos	

Fonte: (ROTTA, 2005)

2.7.2 FTA-ABS- Sorologia para treponema

O teste de imunofluorescência (FTA-ABS) é realizado após o bloqueio de anticorpos não específicos eventualmente presentes no soro. Este, após ser diluído, é incubado sobre *T. pallidum* fixados em lâmina de microscopia, seguindo-se lavagens e incubação com conjugado fluorescente antiimunoglobulinas humanas (CAMARGO, 1996).

Testes treponêmicos detectam anticorpos específicos para *T. pallidum*. A sorologia reagente indica que houve uma infecção por *T. pallidum* em algum momento da vida, porém, não é capaz de distinguir uma infecção tratada de uma que não recebeu nenhum tratamento (CDC, 2008).

São testes específicos, úteis na exclusão de resultados de VDRL falso-positivos em adultos, mas de uso limitado quando para o diagnóstico de recém-nascidos, pois os anticorpos IgG maternos ultrapassam a barreira placentária. O FTA-ABS/IgM, por sua baixa sensibilidade, também pode apresentar desempenho inadequado para a definição diagnóstica do recém-nascido. Assim, a realização de testes treponêmicos em recém-nascidos não auxiliam na confirmação do caso,

recomendando-se, então, a análise clínico-epidemiológica de cada caso, especialmente o histórico da doença materna, para aplicação das condutas clínicas. Já em maiores de 18 meses, um resultado reagente de teste treponêmico confirma a infecção, pois os anticorpos maternos transferidos passivamente já terão desaparecido (SAEZ-ALQUÉZAR, 2007b; LARSEN, 1995). Tradicionalmente, o FTA-ABS era considerado o padrão ouro dos testes específicos para treponema. Porém, a subjetividade da leitura microscópica e as variações de sensibilidade do teste exigem profissionais treinados, além de rigorosa padronização (CAMARGO, 1996; WHO, 2011).

2.7.3 ELISA

Os testes imunoenzimáticos ELISA, treponêmicos e qualitativos, são processados em cavidades de placas plásticas recobertas com antígenos de *T. pallidum* ou componentes antigênicos do microrganismo obtidos por biologia molecular ou engenharia genética. Os testes treponêmicos que detectam anticorpos das classes IgG e IgM utilizando como frações antigênicas proteínas recombinantes (TpN47, TpN14 e TpN15), têm apresentado elevada sensibilidade, igual ou superior à dos testes não treponêmicos na fase inicial da infecção. Apresentam, também, estreita correlação entre os resultados dos testes treponêmicos FTA-ABS, como ilustrado na tabela 2 (CAMARGO, 1996; SÁEZ-ALQUÉZAR, 2007b).

Os anticorpos do tipo IgG produzidos contra a infecção por *T. pallidum* podem persistir por toda a vida. Desta forma, os testes ELISA conseguem detectar casos de infecções anteriores, tratadas ou não tratadas, o que leva a um percentual maior de descarte das bolsas de sangue quando utilizados na triagem sorológica (SÁEZ-ALQUÉZAR, 2007b).

O teste ELISA é adequado no rastreamento de grandes números de amostras, pois pode ser facilmente automatizado, os resultados são interpretados de forma objetiva, e os relatórios podem ser gerados eletronicamente, diminuindo o risco de erros de transcrição (YONG, 1998).

2.7.4 Ensaio imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações

No início da década de 2000 foram desenvolvidos os testes de quimioluminescência com antígenos recombinantes de *Treponema pallidum* (BRASIL, 2010).

A quimioluminescência é um teste laboratorial imunoenzimático que utiliza bases imunoquímicas para detectar ou quantificar uma substância específica, em uma amostra de sangue ou em hemoderivados. Os testes imunoenzimáticos são altamente sensíveis e específicos. Sua especificidade vem do uso de anticorpos e antígenos purificados como reagentes, para medir a formação de complexos antígeno-anticorpo e detectá-los através de uma reação química (WILD, 2000).

Os testes imunoenzimáticos e suas variações, tais como o método de quimioluminescência, são testes treponêmicos que utilizam antígenos recombinantes de *Treponema pallidum* fixados em uma fase sólida. Para revelação esses testes utilizam um marcador de reação baseado na dissociação de ligações químicas fracas que é excitável pela luz para emissão de fluorescência. Estas emissões são medidas por fotomultiplicadores de luz no menor nível de detecção, a de fótons. A esses antígenos se ligarão os anticorpos presentes na amostra do usuário. A execução do teste é totalmente automatizada e necessita de equipamentos específicos (BRASIL, 2010; WILD, 2000).

Estes testes representam um enorme avanço no rastreamento sorológico da sífilis nos últimos anos porque têm elevadas sensibilidade e especificidade, são de fácil execução, elimina a subjetividade inerente ao observador devido o processo automatizado e possibilitam a redução dos custos (CRUZ, M.J.; LISBOA, C.; AZEVEDO, F., 2011).

2.8 HEMOVIGILÂNCIA

A transfusão sanguínea é um processo que, mesmo realizado dentro das normas preconizadas, bem indicadas e corretamente administradas, envolve risco sanitário. Por isso, há necessidade de se conhecer os incidentes transfusionais imediatos ou tardios (Figura 2), a fim de que possam ser introduzidas medidas corretivas e preventivas que contribuam para aumentar a segurança transfusional, objetivo maior de um sistema de hemovigilância. Para sua realização, é fundamental o monitoramento de todo o processo, desde a captação do doador até a

transusão. O sistema deve estar integrado, articulado e realimentado durante todo seu processo, com as informações necessárias para tomada de decisões e desencadeamento de ações (BRASIL, 2003).

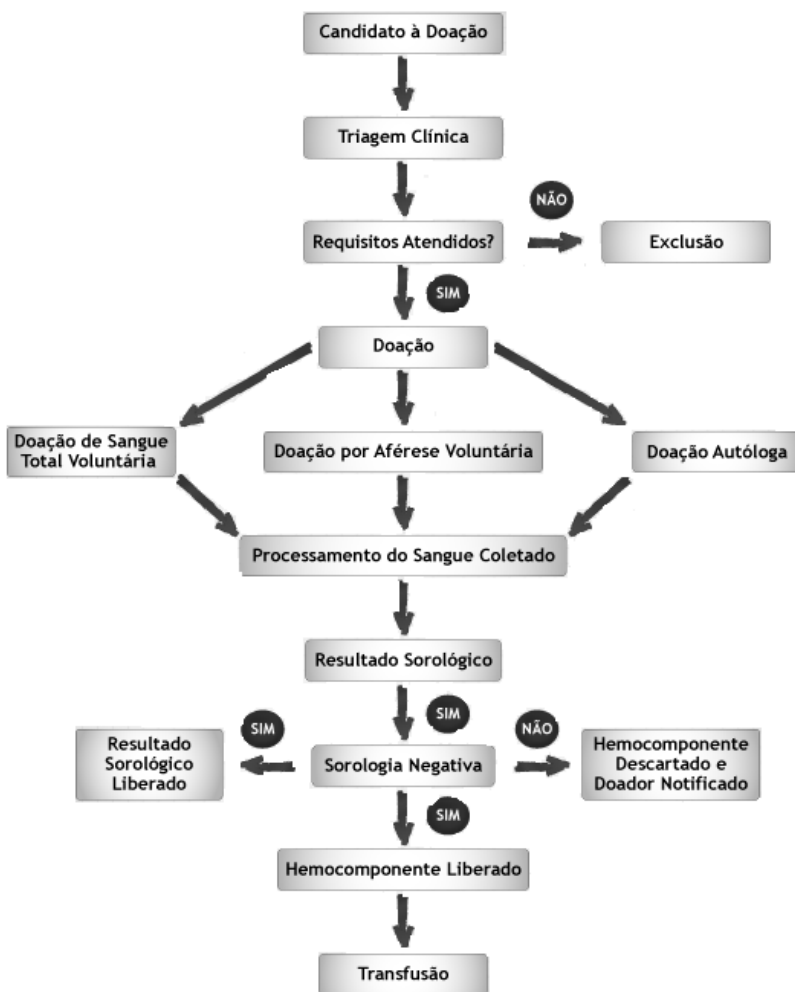
Figura 2. Incidentes Transfusionais

REAÇÕES IMEDIATAS	REAÇÕES TARDIAS
Hemolítica aguda imunológica	Hemolítica tardia
Sobrecarga volêmica	Doenças transmissíveis: HBV / Hepatite B, HCV / Hepatite C, HIV / AIDS, Doença de Chagas, Sífilis, Malária, HTLV I / II (*)
Contaminação bacteriana	
Hemolítica aguda não imune	

Fonte: Manual Técnico de Hemovigilância (ANVISA, 2007).

No Brasil, não se conhece a prevalência/incidência real dos incidentes transfusionais, sejam eles inerentes à terapêutica, decorrentes de má indicação e uso dos produtos sanguíneos, ou de falhas no processo durante o ciclo do sangue (Figura 3). Só será possível atuar na prevenção dos acidentes transfusionais quando estes forem identificados, diagnosticados, investigados, notificados e analisados de forma sistemática (BRASIL, 2003).

Figura 3. Fluxograma do Ciclo do Sangue



Fonte: Manual Técnico de Hemovigilância (ANVISA, 2007).

JUSTIFICATIVA

A sífilis é uma doença infecciosa crônica que pode acometer praticamente todos os órgãos e sistemas. Apesar de ter tratamento eficaz e de baixo custo, vem-se mantendo como problema de saúde pública até os dias atuais (AVELLEIRA, 2006). No Brasil, a sífilis é considerada motivo de preocupação das autoridades sanitárias devido ao aumento de casos da doença, principalmente na sua forma congênita e latente (BRASIL, 1998). O subdiagnóstico e a subnotificação da sífilis congênita ainda são elevados, embora seja observado um incremento de casos notificados nos últimos 8 anos, passando de pouco mais de 3.000 em 1999, para mais de 5.000 nos anos de 2005 a 2009 (CAMARGO, 1996; BRASIL, 2009).

O diagnóstico da sífilis, que muitas vezes é assintomática, vem exigindo da comunidade científica métodos cada vez mais rápidos, sensíveis e específicos, de forma a favorecer a rápida intervenção no elo da cadeia epidemiológica nos crescentes programas de controle desta morbidade na população geral (COHEN, 1992).

A sorologia da sífilis tem como alicerce os testes de cardiolipina, mas estes precisam ser realizados segundo técnica rigorosa e com reagentes bem padronizados. As evidências indicam que em nosso país tais exigências com frequência não são cumpridas, impondo-se com urgência um sistema de controle de qualidade (CAMARGO, 1988).

Muitos laboratórios estão preocupados com o aumento no número de bolsas descartadas por sífilis em relação à triagem por VDRL. Esse aumento deve ser investigado e verificado sobre as possíveis causas dos resultados sorológicos distintos. Outro ponto importante é a dificuldade que muitos laboratórios estão tendo em manter a padronização dos testes, principalmente por ser muito trabalhosa e exigir muito tempo para processar um grande número de amostras diárias (BAZZO, 1999). Outro problema encontrado é o fenômeno de prozona, que ocorre quando existe uma quantidade excessiva de anticorpos ou um bloqueio da reação antígeno-anticorpo produzindo resultado negativo ou positivo débil, que se observa em 2% dos infectados, especialmente no estágio de sífilis secundária (BENZAKEN, 2009).

Diante dos fatos relatados e pela sífilis apresentar um comportamento sorológico variado de acordo com a fase da doença, instituição ou ausência do tratamento, tudo contribui para que a

sorologia desta doença seja de difícil interpretação, tornando complicada a escolha do método diagnóstico mais apropriado (BAZZO, 1999).

O rastreamento como método para a detecção de infecção ou doença tem sido muito usado nos países mais desenvolvidos em programas de saúde pública. As informações obtidas são analisadas do ponto de vista epidemiológico e constituem fonte de dados para o sistema de registro de morbidade. Como a pesquisa sorológica de sífilis é de difícil execução na população geral, os estudos tipo sentinela e os bancos de sangue são mais utilizados para verificar a prevalência da infecção. Os bancos de sangue utilizam-se do rastreamento para diagnóstico da infecção por *Trypanosoma cruzi*, hepatites B e C, *T. pallidum*, HIV e HTLV. As informações adquiridas possuem importância epidemiológica por representarem parcela significativa da população adulta e por trazerem dados que em estudos populacionais acarretariam grandes dificuldades operacionais e éticas, além de elevado custo (ANDRADE, 1989).

Esta pesquisa avaliou os protocolos diagnósticos utilizados no rastreamento da sífilis em doadores de sangue no HEMOSC, com intuito de verificar sua eficiência na rotina de triagem e garantir a maior qualidade dos produtos e serviços hemoterápicos e hematológicos.

3.1 TESTES PARA SÍFILIS NO HEMOSC

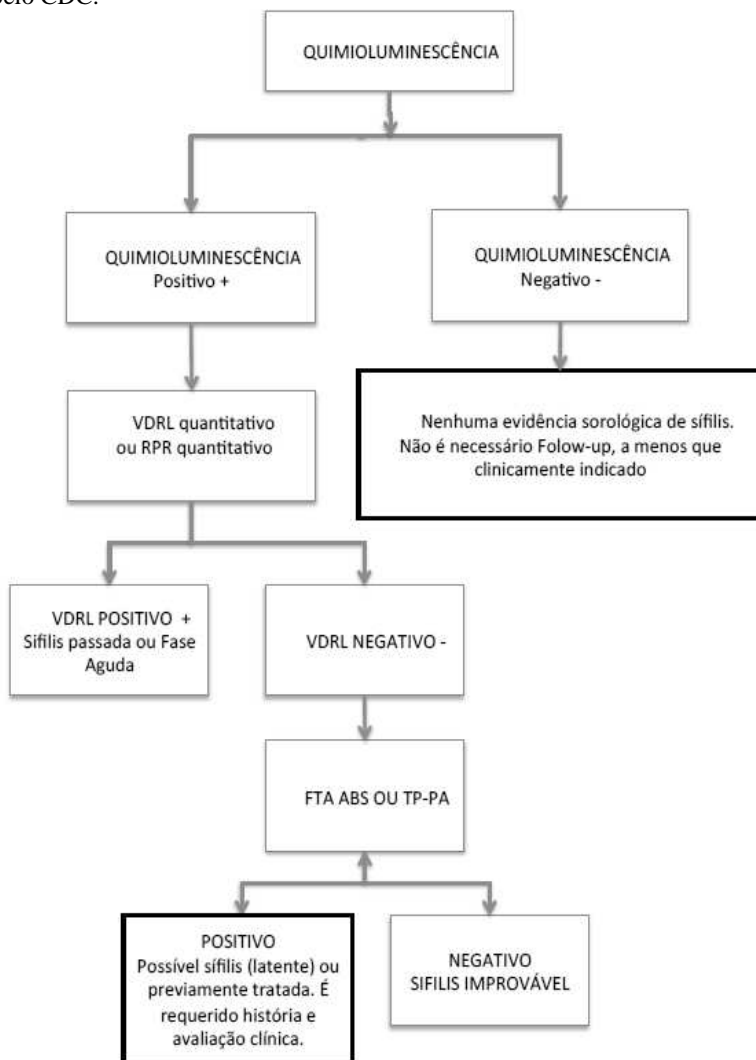
Desde a década de 1980, HEMOSC vem utilizando os testes não treponêmicos VDRL e RPR para triagem dos doadores de sangue. Estes testes são de baixo custo e fáceis de executar. As desvantagens principais são a ausência dos anticorpos específicos para infecção sífilítica e susceptibilidade aos erros de laboratório por exigir execução manual em vez de automatizada, assim como a leitura subjetiva dos resultados.

No período de 2001 aos meados de 2011, o primeiro teste para confirmação no rastreamento de sífilis mudou para o ELISA, sendo o teste FTA-ABS utilizado para confirmação do resultado positivo numa nova amostra de sangue.

No primeiro semestre do ano de 2011, foi validada a plataforma Architect (Abbott, EUA) para o kit que detecta anticorpos anti-treponêmicos IgG e IgM (total) por quimioluminescência. Este kit apresentou melhor sensibilidade e especificidade, além de ser totalmente automatizado na detecção de anticorpos específicos. Por outro lado possui um maior custo que o teste usado anteriormente, e não distingue

casos recentes, antigos ou já tratados. A partir de mês de julho de 2011, este método foi implantado no laboratório de sorologia do HEMOSC para triagem do sangue do doador, utilizando o chamado “algoritmo reverso” (Figura 2) no qual o primeiro teste utilizado é o teste treponêmico com quimioluminescência (“Sífilis TP”, plataforma “Architect”, “Abbott”, EUA), seguido, nas amostras reagentes, pelos testes VDRL (WAMA) e FTA-ABS (produzido pela “WAMA”, São Paulo) empregados em paralelo para confirmação dos resultados reagentes no primeiro teste.

Figura 4. Sequência Reversa para o diagnóstico da Sífilis, recomendado pelo CDC.



Fonte: CDC, STD Treatment Guidelines, 2010.

OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho dos protocolos diagnósticos para sífilis utilizados na triagem de doadores de sangue do HEMOSC, com o objetivo principal de verificar a ocorrência de resultados falsos positivos.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a proporção de resultados positivos falsos antes e depois do novo protocolo de diagnóstico (julho de 2011 a setembro de 2012);

- Avaliar o desempenho diagnóstico (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo) dos testes de rastreamento da Sífilis, usando os testes confirmatórios como padrão ouro;

- Verificar os fatores que influenciam a proporção de falsos positivos no rastreamento da sífilis dos doadores;

4.3 Objetivos secundários

- Verificar a prevalência da sífilis e sua relação com perfil sociodemográfico dos doadores (sexo, idade, hemocentro onde ocorreu a doação de sangue, primodoadores, doadores de repetição);

- Verificar a prevalência de outras doenças sexualmente transmissíveis (hepatites B, HIV) entre os doadores de sangue com testes sorológicos positivos para sífilis.

MÉTODOS

Este foi um estudo populacional, transversal e predominantemente descritivo, com dados secundários obtidos no processo de doação de sangue. Foram analisados os dados das amostras de sangue dos doadores considerados aptos a doar (125.080) após a triagem clínica, com idade entre 16 a 65 anos, da base de dados informatizada do Hemocentro de Santa Catarina (HEMOSC), dos períodos: janeiro de 2009 a junho de 2011 (48.730 doadores), e julho de 2011 a setembro de 2012 (76.350 doadores).

No hemocentro os candidatos à doação, após cadastro inicial, passaram por uma pré-triagem (realizada pelos profissionais responsáveis), onde foram verificados peso, altura, verificação de pressão arterial e indício de anemia. Passada a primeira etapa, ocorreu a entrevista clínica (Anexo 1) com preenchimento de um questionário padrão do HEMOSC. Ainda nesta etapa o potencial doador assinou um Termo de Consentimento (Anexo 2) onde afirma ter entendido as informações recebidas, estando ciente que em caso de resultados sorológicos alterados, seria chamado pelo serviço de apoio ao doador. O candidato considerado apto a doar foi encaminhado para a coleta de sangue (coleta de aproximadamente 500 ml) e coleta de amostras de sangue para os exames obrigatórios por lei. Os dados e resultados dos exames sorológicos foram armazenados no banco de dados do Hemocentro e utilizados nesta pesquisa.

As variáveis analisadas na pesquisa foram as soroprevalências dos marcadores estudados (VDRL, FTA-ABS, ELISA, Imunoensaio quimioluminescente). O número total de sorologias positivas foi calculado utilizando-se os percentuais dos doadores que apresentaram testes sorológicos positivos e que retornaram para o teste confirmatório.

As seguintes variáveis independentes foram categorizadas e avaliadas: idade (16-25, 26-35, 36-45 e 46-65), gênero (masculino e feminino), doadores de repetição (sim ou não); hemocentros (Grande Florianópolis, Lages, Joinville, Criciúma, Chapecó, Joaçaba e Blumenau), gravidez anterior à doação (sim ou não), raça/cor auto declarada (branca, parda, negra, ignorada), escolaridade (1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau completo, 3º grau completo, Ignorado).

A análise incluiu estatística descritiva, sendo os principais desfechos a proporção de falsos positivos antes e depois da mudança de esquema de testes sorológicos para sífilis, e a incidência das doenças rastreadas pelos testes sorológicos no HEMOSC, estratificadas de

acordo com as variáveis independentes mencionadas. A regressão logística foi utilizada para avaliar a significância dos fatores de risco e a magnitude do seu impacto através do *odds ratio*, também conhecido como “razão das chances”. Foi utilizado o software *Stata*, versão 11, para as análises estatísticas.

A sensibilidade, especificidade, valores preditivos (VP), e respectivos intervalos de confiança (IC 95%), foram calculados de acordo com as fórmulas descritas no quadro 2, através do software OpenEpi, versão 2.3.1

Quadro 2. Relação entre doença e teste

	COM DOENÇA	SEM DOENÇA
TESTE POSITIVO	A Verdadeiro Positivo	B Falso Positivo
TESTE NEGATIVO	C Falso Negativo	D Verdadeiro Negativo

SENSIBILIDADE= $A/A+C$

ESPECIFICIDADE= $D/B+D$

VP Positivo= $A/A+B$

VP Negativo= $D/C+D$

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ministério da Saúde- Plataforma Brasil, através do protocolo de nº 0285691220000121 e pelo Comitê de Ética do HEMOSC pelo parecer de nº 004/12 (Anexos 3 e 4).

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

Os pesquisadores envolvidos seguiram a resolução CNS/MS 196/96 e suas resoluções complementares, que regulamentam a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos no Brasil.

Sendo esta pesquisa baseada nos dados secundários, a privacidade e confidencialidade destes foram asseguradas omitindo-se as informações pessoais que possam identificar o doador (nome, endereço, telefone, lugar de trabalho) do banco de dados a ser extraído para fins da pesquisa. Mantendo-se o sigilo, não se viu a possibilidade de qualquer risco aos participantes da pesquisa.

Os pesquisadores se comprometeram a arquivar os dados coletados confidencialmente pelo período de cinco anos após sua divulgação pelas publicações científicas e disponibilizá-los para o uso do HEMOSC.

Os resultados obtidos são úteis para melhorar a segurança transfusional da população do estado. Este benefício se estende, naturalmente, a todos os indivíduos da população em questão, principalmente pelo fato que visam diminuir a incidência das doenças infecciosas de grande impacto, como HIV, hepatite C e sífilis.

5.2 ORÇAMENTO FINANCEIRO DETALHADO

Sendo esta uma pesquisa com dados secundários, não houve custos para o HEMOSC nem para os sujeitos de pesquisa. Nenhum dos pesquisadores recebeu remuneração para este projeto.

RESULTADOS

Durante o primeiro período, entre 01 de janeiro de 2009 a 31 de junho de 2011, foram rastreados 366 doadores sem impedimentos de doar sangue na pré-triagem com teste VDRL reagente, enquanto que no segundo período este número foi de 710, usando o teste para treponema com quimioluminescência.

De acordo com a Tabela 4, nota-se uma queda de 57,9% no número de falsos positivos, após a instituição do novo protocolo sorológico para a sífilis, a partir de junho de 2011. Além de um aumento na confirmação sorológica para sífilis, com a nova sequência de testes no segundo período estudado, de 84%, em comparação ao primeiro período.

Tabela 4. Desempenho diagnóstico dos dois algoritmos para sífilis no HEMOSC, 2009-2012.

Algoritmo de testagem	Diagnóstico final da sífilis								
	Falsos positivos			Verdadeiros positivos			Indeterminados		
	n *	%	IC 95 %	n *	%	IC 95 %	n*	%	IC 95 %
Rastreamento com VDRL, confirmação com ELISA e FTA-ABS ** (n=366)	222	60,7	52,2 -	144	39,3	37,9 -	-	-	-
Rastreamento com Teste Imunológico Quimioluminescente, confirmação com VDRL E FTA-ABS***(n= 710)	182	25,6	22,6 -	514	72,4	71,4 -	14	1,9	1,1 -
			26,8			75,7			2,4

n* = denominador de %

** no período de 01/01/2009 a 31/06/2011

*** no período de 01/07/2011 a 29/09/2012

O número de falsos positivos, tabela 5, foram superiores entre as mulheres (22%) que entre os homens (17,3%). Os doadores de sangue entre 16 e 25 anos de idade, do hemocentro da Grande Florianópolis e de cor branca, também obtiveram maiores porcentagens em resultados positivos falsos. Porém, apenas a faixa etária e o relato de gravidez

prévia entre as mulheres se mostraram como associações estatisticamente significantes.

Tabela 5. Fatores que influenciam a proporção de falsos positivos no rastreamento da sífilis no HEMOSC, 2009-2012. (N=2103 VDRL-reagentes no rastreamento).

Variáveis independentes (número com informação completa)	Categorias	Falsos positivos		
		n *	%	p (qui-quadrado)
Sexo (N=2103)	Masculino	222	17,3	0,002
	Feminino	182	22,1	
Faixa etária (N=1076)	16-25	132	68,3	<0,001
	26-35	119	40,2	
	36-45	87	31,6	
	46-65	66	18,0	
Hemocentro (N=1076)	Florianópolis	115	41,8	0,672
	Lages	27	30,7	
	Joinville	68	34,9	
	Criciúma	58	39,8	
	Chapecó	53	36,5	
	Joaçaba	37	41,1	
	Blumenau	46	33,6	
Raça/cor auto-declarada (N=986)	Negra	0	0	0,438
	Parda	5	16,1	
	Branca	232	24,4	
Gravidez prévia (N=405)	Sim	57	56,4	<0,001
	Não	44	43,6	
Doador de repetição (N=986)	Sim	82	24,1	0,472
	Não	155	24,0	
Recebeu Transfusão (N=986)	Sim	4	11,1	0,125
	Não	233	24,5	
Auto-exclusão (N=145)	Sim	1	25,0	0,230
	Não	78	55,3	

Durante o período pesquisado, a prevalência dos outros marcadores sorológicos entre os 658 verdadeiros positivos no rastreamento de sífilis foi 1,37% e 0,15% reagentes para anti-HBc e anti-HIV1, respectivamente. Entre 404 falsos positivos no rastreamento de sífilis, a prevalência foi 0,99% para anti-HBc, 0,25% para anti-HIV1 e 0,25% para doença de Chagas. No total dos doadores de sangue reagentes no rastreamento de sífilis, a prevalência dos outros marcadores sorológicos foi 2,36% para anti-HBc, 0,40% para anti-HIV1 e 0,25% para doença de Chagas.

Tabela 6. Regressão logística para confirmação do teste de rastreamento de sífilis por faixa etária (N=2103).

Faixa Etária	Homens				Mulheres			
	N	OR	IC95%	P	N	OR	IC95%	P
16-25	172	1,0*	-	-	165	1,0*	-	-
26-35	273	2,1	1,2-3,5	0,006	178	2,7	1,4-5,2	0,002
36-45	326	3,9	2,3-6,6	<0,001	221	6,4	3,4-12,2	<0,001
46-65	510	8,7	5,2-14,7	<0,001	258	11,3	5,8-22,0	<0,001

*Categoria de referência

OR: Odds Ratio (“Razão de Chance”)

As mulheres com idade de 46 a 65 anos tiveram 11,3 vezes maior taxa de confirmação do teste de triagem para sífilis que as mulheres entre 16 e 25 anos, enquanto este aumento de risco para os homens foi de 8,7 vezes (Tabela 6). O aumento progressivo das chances de confirmação do teste de rastreamento de sífilis à medida que se aumenta a faixa etária foi observado tanto para homens quanto para mulheres.

Tabela 7. Relação dos resultados dos testes sorológicos confirmados como falso positivos (após resultado positivo no teste inicial) depois e antes do novo esquema de rastreamento de sífilis no HEMOSC, 2009-2012.

Testes Confirmatórios	Período			
	I*		II**	
	n	%	n	%
FTA-ABS Inconclusivo	-	-	10	1,8
FTA-ABS Negativo	56	16,7	182	32,8
FTA-ABS Positivo	-	-	2	0,4
VDRL Negativo	123	36,6	144	25,9
VDRL Positivo	62	18,4	4	0,7
ELISA Inconclusivo	1	0,3	98	17,7
ELISA Negativo	92	27,4	81	14,6
ELISA Positivo	2	0,6	34	6,1
Total	336	100	555	100

* Rastreamento com VDRL, confirmação com ELISA e FTA-ABS, no período de 01/01/2009 a 31/06/2011

** Rastreamento com Teste Imunológico Quimioluminescente, confirmação com VDRL E FTA-ABS, no período de 01/07/2011 a 29/09/2012

Durante o segundo período no qual o algoritmo reverso foi aplicado, 26% dos testes não treponêmicos (VDRL) obtiveram resultados discordantes com os testes iniciais positivos pelo Teste Imunológico quimioluminescente, enquanto 32,8% dos testes confirmatórios para treponema (FTA-ABS) obtiveram resultado negativo (Tabela 7). O número de testes confirmatórios são superiores aos números de sorologias consideradas falsos positivos, pois para cada doador, vários testes foram realizados antes de se obter um resultado sorológico definitivo.

No que se refere à prevalência de sífilis, encontramos no primeiro período da pesquisa uma prevalência de 0,28% entre os doadores de sangue, enquanto que no segundo período este valor foi superior, com 0,68%. Na tabela 8 é possível verificar uma prevalência de sífilis maior em doadores do sexo masculino, com idade superior a 46 anos e que não completaram o ensino fundamental. Entre os hemocentros do estado, os que apresentaram maior taxa de sífilis foram os da região de Lages (0,19%), seguido por Chapecó (0,13%). A variável raça auto referida apresentou muitos dados ignorados entre os

soropositivos para sífilis, tornando difícil uma análise mais conclusiva. Apesar disto, chama atenção a alta soroprevalência de sífilis neste grupo (ignorados).

Tabela 8. Descrição da população de doadores segundo sexo, idade, doador de repetição, escolaridade e hemocentro, com suas respectivas soroprevalências e intervalos de confiança (IC 95%). HEMOSC, Florianópolis, 2009/2012 (N= 125.080).

VARIÁVEIS			REAGENTE PARA SÍFILIS		
SEXO	N	%	N	Prevalência (%)	IC 95%
Feminino	55.659	44,5	221	0,39	0,34-0,45
Masculino	69.421	55,5	437	0,63	0,57-0,69
IDADE					
16-25	43.588	34,8	58	0,13	0,10-0,17
26-35	40.258	32,2	123	0,30	0,25-0,36
36-45	24.007	19,2	185	0,77	0,66-0,89
46-65	17.227	13,7	292	1,69	1,51-1,90
RAÇA					
Branca	120.948	96,7	32	0,03	0,02-0,04
Parda	2.786	2,2	2	0,07	0,01-0,26
Ignorado	1.346	1,1	624	46,35	42,79-50,14
ESCOLARIDADE					
1º grau incompleto	14.037	11,2	15	0,11	0,05-0,18
1º grau completo	21.470	17,2	15	0,07	0,03-0,11
2º grau	46.762	37,4	24	0,05	0,03-0,07
3º grau	18.693	14,9	4	0,02	0,00-0,05
Ignorado	24.743	19,3	600	2,42	2,23-2,62
DOADOR DE REPETIÇÃO					
Não (primodoador)	85.649	68,5	27	0,03	0,02-0,04
Sim	39.431	31,5	7	0,02	0,00-0,04
HEMOCENTRO					
Florianópolis	27.680	22,1	32	0,11	0,07-0,16
Lages	7.683	6,1	15	0,19	0,10-0,32
Joinville	24.793	19,8	24	0,09	0,06-0,14
Criciúma	19.962	15,9	15	0,07	0,04-0,12
Chapecó	13.640	10,9	19	0,13	0,08-0,22
Joaçaba	8.150	6,5	8	0,09	0,04-0,19
Blumenau	23.172	18,5	19	0,08	0,05-0,13

A tabela 9 apresenta as prevalências de sífilis de acordo com o sexo e idade dos doadores de sangue, durante os períodos estudados. Existe um aumento gradativo da prevalência conforme o aumento da faixa etária, tanto para homens quanto para as mulheres de ambos os períodos. No entanto, no primeiro período a prevalência a partir dos 36 anos de idade é superior entre as mulheres, 0,43% e 0,59%, que nos homens, 0,38% e 0,39%. Já no segundo período do estudo, a prevalência é superior nos homens da mesma faixa etária (1,11% e 2,97%) que nas mulheres (0,86% e 1,74%).

Tabela 9. Soroprevalência de Sífilis nos dois períodos pesquisados, divididos de acordo com o sexo e a faixa etária. HEMOSC, Florianópolis, 2011/2012 (N=125.080).

VARIÁVEIS		Frequência	Porcentagem	Reagente Para Sífilis		
PERÍODO I**						
(N=48.730)						
SEXO	IDADE	N	%	N	S* (%)	IC 95%
Feminino	16-25	7.723	15,85	10	0,13	0,06-0,24
	26-35	6.962	14,29	14	0,20	0,14-0,39
	36-45	3.950	8,11	17	0,43	0,25-0,69
	46-65	2.719	5,58	16	0,59	0,33-0,95
Masculino	16-25	8.882	18,23	15	0,17	0,09-0,28
	26-35	9.013	18,50	30	0,33	0,22-0,47
	36-45	5.449	11,18	21	0,38	0,24-0,59
	46-65	4.032	8,27	16	0,39	0,22-0,64
PERÍODO II***						
(N=76.350)						
Feminino	16-25	13.041	17,08	10	0,08	0,03-0,14
	26-35	10.879	14,25	28	0,26	0,17-0,37
	36-45	6.239	8,17	54	0,86	0,65-1,13
	46-65	4.146	5,43	72	1,74	1,36-2,19
Masculino	16-25	13.942	18,26	23	0,16	0,10-0,25
	26-35	13.404	17,56	51	0,38	0,28-0,50
	36-45	8.369	10,96	93	1,11	0,89-1,36
	46-65	6.330	8,29	188	2,97	2,56-3,42

*Soroprevalência

** Rastreamento com VDRL, confirmação com ELISA e FTA-ABS, no período de 01/01/2009 a 31/06/2011

*** Rastreamento com Teste Imunológico Quimioluminescente, confirmação com VDRL E FTA-ABS, no período de 01/07/2011 a 29/09/2012

A rigor, os dados disponíveis permitem analisar as percentagens de falsos positivos e negativos, mas não sensibilidade e especificidade, porque estes parâmetros requerem seguimento sorológico dos candidatos à doação de sangue cujos testes iniciais não foram reagentes. Porém, a repetição dos testes sorológicos é feita para doadores de repetição, possibilitando o cálculo da incidência tipo densidade. O numerador da incidência é o número de soroconversões entre a última doação soronegativa e a seguinte doação soropositiva para marcadores da sífilis, enquanto o denominador é a metade do tempo entre as duas (como a data exata da soroconversão não é conhecida, a melhor aposta é que tivesse ocorrido no meio deste intervalo). No período analisado, ocorreram 10 soroconversões durante o seguimento de 3731 pessoas-ano, resultando em incidência estimada de 0,00268 ou 2,68 por mil por ano.

Com base na incidência anual da sífilis em doadores de sangue, é possível estimar o número de casos da infecção adquiridos anualmente. Assumindo que os primodoadores têm a mesma incidência que os doadores de repetição e que nenhum destes casos recentes da infecção foi detectado, o número de falsos negativos é estimado como produto da incidência e do número de expostos entre os candidatos à doação. Com 6691 e 10483 doadores de repetição no primeiro e segundo períodos analisados, respectivamente, a estimativa do número de doadores com testes falsos negativos foi de 18 e 28 para os períodos, na mesma ordem. Os dados apresentados na tabela 10 representam o pior cenário ou provável limite inferior para os parâmetros de diagnóstico analisados. Pode-se notar que houve aumento significativo da sensibilidade, valor preditivo positivo no segundo período quando comparado ao primeiro, enquanto que a especificidade e o valor preditivo negativo permaneceram altos em ambos os períodos.

Tabela 10. Desempenho diagnóstico dos testes para sífilis em doadores de sangue. HEMOSC, 2009-2012.

	Resultados		Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP+ (IC95%)	VPP- (IC95%)
	+	-				
I**	+	144 222	88,9% (83,1-92,8)	99,5% (99,4-99,6)	39,3% (34,5- 44,4)	99,9% (99,4- 99,6)
	-	18* 48346				
II***	+	514 182	94,8% (92,6-96,4)	99,7% (99,7-99,8)	73,8% (70,4- 76,9)	99,9% (99,9- 99,9)
	-	28* 75626				

* estimativa do limite superior pela incidência de soroconversão entre doadores de repetição nos últimos 12 meses.

** Rastreamento com VDRL, confirmação com ELISA e FTA-ABS, no período de 01/01/2009 a 31/06/2011.

*** Rastreamento com Teste Imunológico Quimioluminescente, confirmação com VDRL E FTA-ABS, no período de 01/07/2011 a 29/09/2012.

DISCUSSÃO

Nos anos estudados, houve 125.080 candidatos a doação de sangue submetidos aos testes sorológicos, com 48.730 durante o período de janeiro de 2009 a junho de 2011 e 76.350 no período de julho de 2011 a setembro de 2012. Os candidatos eram, em sua maioria, do sexo masculino (55,5%), com idade inferior a 36 anos (67%) e com segundo grau escolar completo (37,4%). O perfil demográfico nesta pesquisa se assemelha ao encontrado no “Perfil do doador de sangue brasileiro”, estudo realizado pela ANVISA em parceria com a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (2006), onde os doadores foram de maioria do sexo masculino (65,67%), com idade entre 20 e 39 anos (69,6%), e com 39,7% dos doadores com ensino médio completo. O mesmo foi observado no Rio Grande do Sul (REUTER, C.P.; et al, 2010) e em São Paulo (NETO, C.A., 2007). Segundo Belato et al (2011), as variáveis faixa etária, grau de escolaridade e gênero possibilitam a visualização dos grupos mais sensíveis às campanhas em favor da doação, à solidariedade e cooperação. A partir disso, torna-se possível a elaboração de estratégias de mobilização, de sensibilização e de formação de doadores fidelizados.

As maiores prevalências de sífilis foram encontradas entre os homens, com idade entre 46 e 65 anos (1,69%) e com baixa escolaridade (0,11%). A faixa etária se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,001$) a partir dos 36 anos de idade, com relação à confirmação diagnóstica para sífilis, além de se mostrar como fator influenciador na proporção de resultados falsos positivos. Os dados indicam que quanto maior a idade do doador de sangue, menor a porcentagem de resultados falsos positivos, sendo maior a chance de se ter o resultado do rastreamento da sífilis confirmado (OR=8,7 para os homens e 11,3 para as mulheres). Em análise realizada na Califórnia em 2007, os doadores do sexo masculino (81%) e os de idade média de 50 anos, obtiveram maior sorologia positiva para sífilis, ambos apresentando significância estatística (PARK, I. U.; et al, 2011). Nesta mesma pesquisa, observou-se também uma proporção maior de falsos positivos entre as mulheres e nos doadores com faixa etária mais jovem do que os com sorologia positiva, semelhante aos achados no presente estudo.

Em estudo realizado no Brasil não se encontrou relação entre a prevalência de sífilis e o sexo dos doadores de sangue, porém mostrou-se que doadores com idade superior a 40 anos têm até quatro vezes maior chance de sorologia positiva para sífilis quando comparado às demais faixas etárias (BRASIL, 2008). Os dados desta pesquisa

mostram um aumento gradativo da prevalência conforme se aumenta a faixa etária. As campanhas contra doenças sexualmente transmissíveis têm como público alvo, principalmente, a população mais jovem. Esta faixa etária tem maiores chances de buscar os serviços de saúde e receber um tratamento eficaz em estágios iniciais da doença, já os doadores com mais de 40 anos podem ter adquirido a doença há anos e não terem tido, na época, uma correta orientação ou conhecimento sobre o contágio (KUPEK, E., 2001; SCHMIDT, P.J., 2001). Em estudo realizado na Universidade de São Paulo (NETO, C.A., 2007), observou-se que quanto maior a idade, maior a probabilidade dos candidatos à doação serem positivos nas sorologias individuais, exceto para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Entre os dois períodos de estudados, notou-se um aumento de quase 2,5 vezes na prevalência de sífilis do primeiro período (0,28%), para o segundo (0,68%), com a mudança do protocolo diagnóstico. Esta variação de prevalência também foi observada em outros estudos que compararam diferentes métodos diagnósticos para sífilis, sendo que os testes treponêmicos obtiveram maiores taxas, já que não diferem uma infecção recente de uma antiga ou já tratada. Sáez-Alquézar (2007) encontrou prevalência de 0,4% para o teste diagnóstico VDRL e 1,4% para o teste ELISA, enquanto numa pesquisa realizada no Paraná, as taxas foram de 0,2% para VDRL e 2,1% para teste ELISA (OLIVEIRA, V.M., VERDASCA, I.C., MONTEIRO, M.C., 2008).

Em doadores com sorologia reagente no rastreamento para sífilis (N=2103), cerca de 40% eram realmente positivos para sífilis no primeiro período (janeiro de 2009 a junho de 2011), enquanto este número subiu para 72% com a introdução do novo esquema sorológico (algoritmo reverso) a partir de julho. A maior taxa de confirmação durante o segundo período se deve, provavelmente, as altas taxas de sensibilidade (98,4%) e especificidade (99,3%) do teste treponêmico imunoenzimático quimioluminescente (CRUZ, M.J.; LISBOA, C.; AZEVEDO, F., 2011). Em Toronto, o impacto da mudança no rastreio de sífilis com o uso do algoritmo reverso mostrou um aumento de até três vezes na percentagem de diagnósticos iniciais confirmados quando comparado ao rastreamento tradicional com VDRL, mostrando uma maior eficácia do algoritmo reverso (MISHRA, S.; et al, 2011). De acordo com Kim et al (2008), o algoritmo reverso pode auxiliar na detecção de mais pacientes com sífilis, incluindo aqueles com infecções latentes. Nos Estados Unidos, outras pesquisas também confirmam a identificação de um maior número de paciente reativos com o uso do teste treponêmico inicial quando comparado ao tradicional, incluindo

resultados positivos não diagnosticados pelo teste não treponêmico (BINNICKER, M.J., 2012; BINNICKER, M.J.; JESPERSEN, D.J.; ROLLINS, L.O., 2012; LOEFFELHOLZ & BINNICKER, 2012).

Recentemente, com os avanços tecnológicos, muitos laboratórios optaram pelo algoritmo reverso ao invés do algoritmo tradicional no rastreio da sífilis (CDC, 2011). O CDC avaliou os dados de cinco laboratórios que utilizam o algoritmo reverso no rastreio da sífilis durante os anos de 2006 a 2010, e encontrou 56,7% das amostras analisadas inicialmente com o teste imunoenzimático de quimioluminescência com diagnóstico discordante do teste não treponêmico (CDC, 2011). Resultado semelhante foi encontrado por Lipinsky (2012), com 58,9% de resultados discordantes. Nesta pesquisa, a porcentagem de sorologia discordante foi significativamente menor, com aproximadamente 30% dos doadores testados com o algoritmo reverso tendo o resultado do VDRL discordante do teste treponêmico quimioluminescente. Dentre as sorologias reagentes pelo teste ELISA, 182 sorologias pelo FTA-ABS (segundo teste para treponema) se mostraram negativas, correspondendo a 32,8% de discordância com o exame inicial. Resultado semelhante foi encontrado num estudo americano, onde 31,6% dos testes de quimioluminescência reagentes para sífilis obtiveram resultado negativo num segundo teste treponêmico, o que provavelmente sugere a existência de resultados falsos positivos no teste inicial (CDC, 2008).

Está bem estabelecido na literatura que a proporção de resultados falsos positivos depende da sensibilidade e especificidade do teste utilizado, assim como da incidência da infecção na população estudada. Os falsos positivos nos testes não treponêmicos podem ser divididas em dois grupos: aqueles que ocorrem na fase aguda da infecção (até seis meses de duração) e aqueles com duração superior a seis meses, considerados falso-positivos crônicos. Os resultados falsos positivos dos testes não treponêmicos têm sido associados com a hepatite, mononucleose infecciosa, pneumonia viral, varicela, sarampo, outras infecções virais, malária, vacinações, gravidez, e provenientes de um erro técnico na execução dos testes (BIRNBAUM, N.R.; GOLDSCHMIDT, R.H.; BUFFETT, W.O., 1999; LARSEN, S. A.; STEINER, B. M.; RUDOLPH, A. H., 1995; NADAL, S. R.; FRAMIL, V. M. S., 2007). Nesta pesquisa ficou comprovada a relação entre resultados falsos positivos com a gravidez, com aproximadamente 60% dos falsos positivos diagnosticados em doadores que relataram gravidez prévia na triagem inicial.

O desempenho do algoritmo reverso se mostrou superior ao protocolo utilizado anteriormente pelo HEMOSC, com aumento significativo da sensibilidade, de 88,9% para 94,8%, no segundo período, e do valor preditivo positivo, de 39,3% para 73,8%, além de manter a especificidade e valor preditivo negativo próximo a 100%. Estudos que avaliaram o método de rastreamento com o algoritmo reverso mostraram-se favoráveis a ele. Consideram o método mais sensível do que o tradicional, detectando casos em diferentes fases da doença e que não foram identificados com o uso do teste não específico (BINNICKER, M.D., 2012; BINNICKER, M.J.; JESPERSEN, D.J.; ROLLINS, L.O., 2012; LIPINSKY et al 2012, LOEFFELTEHOLZ & BINNICKER, 2012). O novo algoritmo se mostrou efetivo em identificar os resultados verdadeiramente negativos, com especificidade e valor preditivo negativo de quase 100%, característica importante em populações de baixo risco (LIPINSKY, D et al, 2012; LOEFFELTEHOLZ & BINNICKER, 2012). Hooper (1994) ao avaliar o teste treponêmico imunoenzimático encontrou resultados semelhantes ao desta pesquisa, com sensibilidade de 93,9% e especificidade de 98,6%. Seña et al (2010) também comprovou uma melhor performance do teste imunoenzimático quimioluminescente, com sensibilidade e especificidade próximas a 100% em todas as fases da doença sífilis, em comparação com outros métodos diagnósticos para sífilis.

Do total de doadores de sangue reagentes no rastreamento para sífilis, a prevalência dos outros marcadores sorológicos foi de 2,36% para anti-HBc, 0,40% para anti-HIV1 e 0,25% para doença de Chagas. Neste estudo, houve menor número de casos reagentes, apenas para o marcador anti-HBc (2,36%), do que o citado por Salles et al (2003), 3,35%, e obteve-se prevalência superior a encontrada em Pelotas entre os anos de 2004 e 2005, com 1,92% (ARAÚJO, A.B.; VIANNA, E.E.S.; BERNE, M.E.A., 2008). Contudo, estas prevalências podem variar de região para região, devido a diferentes fatores como a triagem prévia do doador de sangue, perfil do doador que procura o banco de sangue, porcentagem de pessoas que doam sangue pela primeira vez, testes automatizados ou não, empregados nas pesquisas dos marcadores para o vírus da hepatite B (CAETANO, M. M.; BECK, S. T., 2006). Analisando os dados de prevalência média do vírus da Hepatite B, no Brasil, tem-se o valor de 8%. Nos estados do Sul é da ordem de 0,3% a 1,7%, em São Paulo e Rio de Janeiro é de 1,0 a 2,1% e no nordeste e na região da Amazônia se tem a prevalência de 2,8 a 10,3%. Isto mais uma vez confirma a heterogeneidade do Brasil, com variação da prevalência entre os estados do país para esta infecção (CAETANO, M.M.; BECK,

S.T., 2006; SANTOS, E.A.; MARCELLINI, P.S.; RIBEIRO, J.P., 2008).

A prevalência encontrada para a doença de Chagas (0,25%) foi menor que as encontradas nos doadores de sangue do Rio Grande do Sul, 0,47 e Bahia, 0,35% (ARAÚJO, A.B.; VIANNA, E.E.S.; BERNE, M.E.A., 2008; FIGUEIREDO, V.M., ROMEO, M., CIRCUNCISÃO, D.A., et al, 2005), enquanto que no estado de Sergipe, a prevalência foi semelhante à encontrada neste estudo, 0,24% (SANTOS, E.A.; MARCELLINI, P.S.; RIBEIRO, J.P., 2008).

Com relação ao HIV, a prevalência encontrada entre os doadores da pesquisa foi de 0,40%, semelhante a 0,41% no município de Pelotas e 0,26% a 0,56% no Rio de Janeiro. No Brasil, a reatividade para HIV encontrada em bancos de sangue varia de 0,016% a 2,88%, concordando com os achados desta pesquisa (SABACK, F.L.; REZENDE, S.M.; ARAÚJO, J.P.B., 2004; ARAÚJO, et al, 2011). Doenças sexualmente transmissíveis são relacionadas com o aumento da infecção pelo HIV. A presença de úlcera genital (como na sífilis) e comportamentos de risco podem aumentar em até quatro vezes o risco de contrair o vírus da imunodeficiência humana (WASSERHEIT, J.N., 1992; AVELLEIRA, J. C. R; BOTTINO, G., 2006). A prevalência na população brasileira (BRASIL, 2012) se iguala a encontrada na população de doadores com sorologia reagente para sífilis desta pesquisa, de 0,4%.

De modo geral, não se pode esquecer que todos os testes imunológicos devem ser interpretados com cuidado, levando-se em conta o histórico clínico e os sintomas apresentados pelo paciente. Mas diante dos resultados, as vantagens do uso do teste treponêmico quimioluminescente na triagem para o diagnóstico laboratorial da sífilis em laboratórios são relevantes.

O diagnóstico sorológico da sífilis ainda é um desafio para saúde pública por seu potencial em desenvolver formas assintomáticas e por não existir um teste ideal, que sirva para qualquer fase da doença, sendo necessária uma combinação de diferentes testes para se ter um resultado sorológico confiável.

Estudos adicionais são necessários para o melhor entendimento das práticas de rastreamento sorológico para sífilis. Estudos comparativos são importantes em populações com baixa prevalência de sífilis, como os doadores de sangue e gestantes que são testadas durante a rotina do pré-natal, para melhor proceder clinicamente.

CONCLUSÃO

No HEMOSC, observou-se um número elevado de falsos positivos na sorologia por VDRL pelo método diagnóstico tradicional. Com o uso do algoritmo reverso de diagnóstico para sífilis nos doadores de sangue do Hemocentro de Santa Catarina, comprovou-se uma diminuição superior a 50% no número de falsos positivos e uma maior eficiência na confirmação de doadores realmente reagentes para sífilis. Apesar da recomendação do CDC em continuar com o uso do método diagnóstico tradicional (teste inicial não treponêmico), os resultados observados nesta pesquisa foram superiores com o uso do teste inicial específico para treponema. Os fatores que se mostraram significantes em influenciar na proporção de falsos positivos, neste estudo, foram a faixa etária e o histórico de gravidez prévia, também relatados na literatura.

O perfil epidemiológico da sífilis se mostrou coerente ao encontrado em outros estudos, com maior prevalência em doadores com idade superior a 40 anos e do sexo masculino, além de confirmar a presença de outras doenças sexualmente transmissíveis nos candidatos à doação de sangue reagente para sífilis, apresentando diferenças de prevalência, destas doenças, entre as demais regiões brasileiras.

Apesar da presença de resultados discordantes entre o teste treponêmico inicial e os testes confirmatórios, o algoritmo reverso de rastreamento para sífilis se mostrou viável e eficiente na rotina laboratorial do HEMOSC, se mostrando mais sensível que o método tradicional. Houve um aumento da sensibilidade, de 88,9% para 94,8%, no segundo período, e do valor preditivo positivo, de 39,3% para 73,8%, além de manter a especificidade e valor preditivo negativo próximo a 100%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, A. L. S.S., *et al.* **Rastreamento sorológico para doenças infecciosas em banco de sangue como indicador de morbidade populacional.** Revista de Saúde Pública, vol.23, n.1, 1989.

ARAÚJO, A.B., *et al.* **Prevalência de HIV em doadores de sangue do Sul do Rio Grande do Sul, Brasil.** Revista Panam. Infectol. Vol.13, n.1, p.19-22, 2011.

ARAÚJO, A.B.; VIANNA, E.E.S.; BERNE, M.E.A. **Anti-*Trypanosoma cruzi* antibody detection in blood donors in the Southern Brazil.** Brazilian Journal of Infectious Diseases, vol. 12, n.6, 2008.

AVELLEIRA, J. C. R; BOTTINO, G. **Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle.** An. Bras. Dermatol, v.81, n.2, 2006.

AZULAY, R. D. **História da Sífilis.** Anais Brasileiros de Dermatologia, vol.63, n.1, p.3-4, 1988.

BAZZO, M. L. **Avaliação do uso de Teste Treponêmico Imunoenzimático Competitivo na Triagem Sorológica da Sífilis em 23.531 Soros de Uma População de Baixa Prevalência.** Dissertação (Mestrado)- Universidade de São Paulo, São Paulo. 109 p., 1999.

BELATO, D.; *et al.* **Perfil Dos Doadores E Não Doadores De Sangue De Um Município Do Sul Do Brasil.** R. Enferm. UFSM (ISSN 2179-7692). vol 1, n.2, p.164-173, 2011.

BENZAKEN, A.S. **Deteção de sífilis adquirida em comunidades de difícil acesso da região Amazônia: desafio a ser superado com a utilização dos testes rápidos.** Tese[Doutorado]. Manaus: Fiocruz/Escola Nacional de Saúde Pública; 2009.

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

BINNICKER, M.J.; JESPERSEN, D.J.; ROLLINS, L.O. **Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening**

algorithms prevalence of syphilis. J Clin Microbiol. Vol.50, n.1, p. 148-50, 2012.

BIRNBAUM, N.R.; GOLDSCHMIDT, R.H.; BUFFETT, W.O.
Resolving the common clinical dilemmas of syphilis. Am Fam Physician. Vol.59,n.8, p.2233-40,1999.

BOFF, D., et al. **Prevalência de VDRL reagente em doadores do Hemocentro Regional de Cruz Alta-RS, no período de 2003 a 2009.** Revista de Patologia Tropical. Vol.40, nº2, p. 179-184, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.242 de dezembro de 2011.** Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3242_30_12_2011.html. Acessado em 14 de julho de 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perfil do doador de sangue brasileiro.** Brasília: Ministério da Saúde,2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/doador_sangue/abertura.html. Acessado em: 07/05/2013.

BRASIL. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids/MS. **Boletim Epidemiológico – DST.** Brasília, ano IV, n. 2, p. 4-23, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual Técnico de Hemovigilância (3ª versão).** Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Sangue e hemoderivados. Legislação.** 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acessado em 22/03/2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Boletim Epidemiológico Aids-DST.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil.** 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Boletim Epidemiológico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **RESOLUÇÃO-RDC N° 153**. Brasília, 2004. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resolucao_153_2004.pdf.
Acessado em: 13 de dezembro de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Operacional para a redução de transmissão vertical do HIV e da sífilis no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Secretária de Estado da Saúde do Estado de Santa Catarina. **Dia Nacional de Eliminação da Sífilis Congênita**. Santa Catarina, 2011. Disponível em:
http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/gerencia_dst_aids/noticias/2011/Dia_Nacional_da_Sifilis_Briefing_2011.pdf. Acessado em 13 de agosto de 2011.

BRUIT, H.H. **A origem americana da sífilis**. Revista Eletrônica da Anphlac, n.2, p. 93- 105, 2002.

CAETANO, M. M.; BECK, S. T. **Importancia da detecção de anticorpos anti-HBc na prevenção da transmissão do vírus da hepatite B (VHB) em bancos de sangue**. RBAC. Vol. 38, n.4, p.235-237, 2006.

CAMARGO, M. E. **A sífilis avança: progride o diagnóstico?**. Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo, vol. 34, n. 1, p. 19-23, 1988.

CAMARGO, M. E. In: **Diagnóstico laboratorial. Avaliação de métodos de diagnóstico das principais doenças infecciosas, parasitárias e autoimunes. Correlação clínico-laboratorial**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996. 302 p.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Discordant Results from Reverse Sequence Syphilis Screening- Five Laboratories, United States, 2006-2010**. MMWR. Vol. 60, n. 5, p.133- 137, 2011.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010**. MMWR. Vol. 59, n.12, p.26- 40, 2010.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Syphilis Testing Algorithms Using Treponemal Tests for Initial Screening. Four Laboratories, New York, 2005-2006**. MMWR. Vol.57, nº32, p. 872-875, 2008.

COHEN, D. A., SCRIBNER, R., CORY, D. **Controlling a Syphilis Epidemic**. West. J. Med., São Francisco, vol.157, n.4, p. 430-432, 1992.

COX, D.L., CHANG, P., McDOWALL, A.W., RADOLF, J.D. **The Outer Membrane, not a coat of host proteins, limits antigenicity of virulent *Treponema pallidum***. Infect. Immun. Washington, v.60, n.3, p.1076-1083, 1992.

CRUZ, M.J.; LISBOA, C.; AZEVEDO, F. **Diagnóstico sorológico da sífilis – novas orientações**. Revista da SPDV . Vol. 69, nº4, p. 523- 529, 2011.

FERREIRA, C., FERREIRA, W., MOTTA, C., et al. **Reatividade do teste VDRL em bolsas de sangue da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas-HEMOAM, os custos decorrentes do descarte e a estimativa de prevalência de sífilis em doadores de sangue do estado do Amazonas**. DST J Bras Doenças Sex Transm. Vol.18, nº1, p. 14-17, 2006.

FIGUEIREDO, V.M., ROMEO, M., CIRCUNCISÃO, D.A., et al. **Positividade dos marcadores sorológicos da Fundação Hemoba.** Rev Bras Hematol Hemoter. Vol.27, p.333, 2005.

FREITAS, F.; MARTINS-COSTA, S.H.; RAMOS, J.G.L.; MAGALHÃES, J.A. **Rotinas em obstetrícia.** Porto Alegre, Artmed, 4 ed, 2005.

HOOPER, N. E.; MALLOY, D. C.; PASSEN, S. **Evaluation of a Treponema pallidum Enzyme Immunoassay as a Screening test for Syphilis.** Clin Diagn Lab Immunol. Vol.1,nº4, p.477-481, 1994.

KIM, J et al. **Evaluation of automated architect syphilis TP as a diagnostic laboratory screening test for syphilis.** Coréia: J Lab Med. Vol. 28, n.6, p. 475-82, 2008.

KUPEK, E. **Tendências temporais em soroprevalência de HIV, sífilis, hepatites B e C, em doadores de sangue na Grande Florianópolis, 1991-96.** Jornal Brasileiro de Patologia, Vol 37, n.1, p. 17-23. Rio de Janeiro, 2001.

KUPEK, E.; DE OLIVEIRA, J.F. **Transmissão vertical do HIV, da sífilis e da hepatite B no município de maior incidência da AIDS no Brasil: um estudo populacional no período de 2002 a 2007.** Revista Brasileira de Epidemiologia. Brasil, 2012 (no prelo).

LARSEN, S. A.; STEINER, B. M.; RUDOLPH, A. H. **Laboratory Diagnosis and Interpretation of Tests for Syphilis.** Revista de Microbiologia Clínica. Vol.8, n. 1, p. 1-21. Washington, 1995.

LARSEN, S.A.; ZENKER, P.N. **Congenital Syphilis: Past, Present, and Future.** Clin. Microbiol. Vol.12, p.181-182. Washington, 1990.

LIPINSKY, D. et al. **Validation of Reverse Sequence Screening for Syphilis.** J Clin Microbiol. Vol. 50, n.4, p. 1501, 2012.

LOEFFELHOLZ, M.J.; BINNICKER, J. **Antibody screening tests for diagnosis of syphilis.** J Clin Microbiol. Vol. 50, n.1, p. 2-6, 2012.

MENDEL, G.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases.** 6 ed., vol. 2, Elsevier, 2005.

MILANEZ, H; AMARAL, E. **Por que ainda não conseguimos controlar o problema da sífilis em gestantes e recém-nascidos?** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Vol.30, n.7, 2008.

MISHRA, S.; et al. **The Laboratory Impact of Changing Syphilis Screening From the Rapid-Plasma Reagin to a Treponemal Enzyme Immunoassay: A Case-study From the Greater Toronto Area.** American Sexually Transmitted Diseases. Vol. 38, n.3, 2011.

NADAL, S. R.; FRAMIL, V. M. S. **Interpretação das reações sorológicas para diagnóstico e seguimento pós-terapêutico da sífilis.** Revista Brasileira de Coloproctologia. Vol.27, n.4. Rio de Janeiro, 2007.

NETO, C.A. **Perfil epidemiológico de doadores de sangue com diagnóstico sorológico de sífilis e HIV.** Tese [Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Curso de Medicina; 2007.

NORRIS, S.J. **Polypeptides of *Treponema pallidum*: Progress toward Understanding Their Structural, Functional, and Immunologic Roles.** Microbiological Reviews. Vol.57, nº3, p 750-779, 1993.

OLIVEIRA, V.M., VERDASCA, I.C., MONTEIRO, M.C. **Deteção de sífilis por ensaios de Elisa e VDRL em doadores de sangue do Hemonúcleo de Guarapuava, Estado do Paraná.** Rev Soc Bras Med Tropical. Vol. 41, nº4, p. 428-430, 2008.

PANDO, M.A., et al. **Epidemiology of human immunodeficiency virus, viral hepatitis (B and C), treponema pallidum, and human T-cell lymphotropic I/II virus among men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina.** Sex Transm Dis. Vol.33, n.5, p. 307-13, 2006.

PARK, I. U.; et al. **Screening for Syphilis With the Treponemal Immunoassay: Analysis of Discordant Serology Results and Implications for Clinical Management.** The Journal of Infectious Diseases. Vol. 204, p. 1297–304, 2011.

PEELING, R.W.; Ye, H. **Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview.** Bull World Health Organ. Vol. 82, nº6, p.439-46, 2004.

RADOLF, J.D. **Treponema pallidum and the quest for outer membrane proteins.** Molecular Microbiology. Vol.16, n. 6, p. 1067-1073, 1995.

REUTER, C.P; et al. **Características Demográficas E Epidemiológicas De Doadores Aptos E Inaptos Clinicamente Em Um Banco De Sangue Regional De Santa Cruz Do Sul – Rs.** Cinergis (ISSN 2177-4005). Vol 11, n. 2, p. 35-41 Jul/ Dez, 2010.

ROTTA, O. **Diagnóstico Sorológico da Sífilis.** Na Bras Dermatol. Vol 80, n.3, p. 299-302, 2005.

SABACK, F.L., REZENDE, S.M., ARAÚJO, J.P.B. **Inaptação sorológica para HIV e HCV em doadores de sangue de diferentes regiões brasileiras.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Vol.26, 2004.

SÁEZ-ALQUÉZAR, A ; ALBIERI, D.; GARRINI, R.H.C.; MARQUES, W.P.; LEMOS, E.A.; ALVES, A. **Desempenho de testes sorológicos para sífilis, treponêmicos (ELISA) e não treponêmicos (VDRL e RPR), na triagem sorológica para doadores de sangue – confirmação dos resultados por meio de três testes treponêmicos (FTA-ABS, WB e TPHA).** Revista de Patologia Tropical. Vol. 36, nº3, p. 215-228, 2007b.

SÁEZ-ALQUÉZAR, A. **Triagem Sorológica para Sífilis em Doadores de Sangue.** NewLab- Especial Hematologia e Hemoterapia, ed. 82, 2007a.

SALLES, N.A., et al. **The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of São Paulo, São Paulo, Brazil.** Revista Panam Salud Publica. Vol.13, nº2, p.111-6, 2003.

SANTOS, E.A.; MARCELLINI, P.S.; RIBEIRO, J.P. **Avaliação epidemiológica das rejeições dos doadores de sangue no HEMOLACEN/SE no período de 2004 a 2006.** RBAC, vol. 40, n.4, p.251-256, 2008.

SANTOS, M.O.; MULLER, V. D. M.; VALCARENGHI, D.; GONÇALVES, J. B. P.; BUENO, E.C. **Comparação de testes não**

treponêmicos utilizados no diagnóstico da sífilis e interferência da inativação do soro. RBAC. Vol. 39, n 2, p. 135-137, 2007.

SCHMIDT, P.J. **Syphilis, a disease of direct transfusion.** Transfusion. Vol. 41, n. 8, p. 1069-71, 2001.

SEÑA, A.C.; WHITE, B.L.; SPARLING, P.F. **Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests:**

A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. Clinical Infectious Diseases. Vol.51, n.6, p. 700-08, 2010.

SOUZA, E. M. **Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*.** Anais Brasileiros de Dermatologia. Vol.80, n.5, p. 547-8, 2005.

WASSERHEIT, J.N. **Epidemiological Synergy- Interrelationships between Human Immunodeficiency Virus Infection and Other Sexually Transmitted Diseases.** Sexually Transmitted Diseases. Vol.19, n.o2, 1992.

WHO. World Health Organization. **Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates.** WHO,1:1-26, 2001.


WHO. World Health Organization. Sexually transmitted infections. WHO, Fact sheet n°110, 2011.

WILD, D. Imunoensaio. 2 ed Handbook. Londres: Nature Publishing Group, 2000.

YONG,H; MOYES, A.; SEAGAR, L.; McMILLAN, A. **Novel Recombinant- Antigen Enzyme Immunoassay for Serological Diagnosis of Syphilis.** J. Clin. Microbiol. Vol.34, n°4, p.913-917, 1998.

ANEXOS

ANEXO 1- Ficha de Triagem Clínica

	FICHA DE TRIAGEM CLÍNICA	CÓDIGO DE TRIAGEM
---	-------------------------------------	------------------------------

Senhor(a) Doador(a), você passará por uma entrevista cujas perguntas estão relacionadas abaixo. **Leia com atenção e responda com sinceridade**, assinalando com um **X** em **SIM** ou **NÃO**. Esta etapa é muito importante, pois visa proteger você e as pessoas que vão receber sangue.

Apesar de serem feitos vários exames com o sangue doado, antes de ser liberado para outra pessoa, **não existe 100% de segurança para o receptor**, pois há um período chamado **Janela Imunológica**, que é o período entre a infecção por um vírus, como por exemplo o HIV, e o aparecimento do resultado **positivo** nos exames laboratoriais. Neste período, os exames das pessoas contaminadas poderão apresentar resultados negativos. Portanto, **não doe sangue para fazer exames**. Se existir a possibilidade de você estar contaminado, poderá transmitir o vírus para a pessoa que irá receber seu sangue.

Nº	PERGUNTAS	SIM	NÃO
01	Você leu a orientação acima e entendeu o que é janela imunológica?		
02	Você já doou Sangue?		
03	Seu parceiro ou parceira também doa sangue?		
04	Alimentou-se hoje?		
05	Você já foi recusado na entrevista ou teve exames alterados em doações anteriores?		
06	Dormiu no mínimo 6 horas?		
07	Vai dirigir caminhão, ônibus, moto ou fazer atividades de risco (altura, escada, andaime ou telhado), trabalhar com máquina pesada (serra, prensa), mergulho, surfe, etc.? Se a resposta for SIM você deve interromper as atividades por 12 horas.		
08	Sentiu-se mal em alguma doação anterior?		
09	Tomou bebida alcoólica nas últimas 12 horas?		
10	Possui hábito de tomar bebida alcoólica todos os dias?		
11	Está resfriado, em crise de renite, com febre, tosse ou dor de garganta?		
12	Está tomando ou tomou remédio nos últimos 15 dias?		
13	Faz ou fez uso de hormônio de crescimento ou hormônio anabolizante?		
14	Recebeu vacina nos últimos 12 meses?		
15	Fez acupuntura, tatuagem ou <i>piercing</i> nos últimos 12 meses?		
16	Teve Hepatite ou contato com sangue, secreção ou relação sexual com portadores de Hepatite?		
17	É portador de doença de Chagas ou teve malária?		
18	Você já teve Tuberculose ou alguma doença pulmonar?		
19	Você tem algum problema cardíaco, sente dor no Peito (coração) ou falta de ar/cansaço?		
20	Já teve algum tipo de Câncer?		
21	Já teve desmaio ou convulsão (ataque epilético)?		
22	Você é portador(a) de Diabetes (açúcar no sangue)?		
23	É portador(a) de Hanseníase (lepra) ou possui doença de pele (vitiligo, psoríase, dermatite, alergia)?		
24	É portador(a) de Reumatismo, doença Renal (rim) ou doença da Tireóide?		
25	Tem ou teve doença hemorrágica, sangramento ou anemia?		
26	Já foi internado(a) em clínica psiquiátrica ou de recuperação por uso de álcool ou drogas?		
27	Fez tratamento dentário nos últimos 7 dias?		
28	Fez cirurgia nos últimos 12 meses?		
29	Fez endoscopia ou outro procedimento invasivo nos últimos 12 meses?		

CONTINUA NO VERSO ➔

Nº	PERGUNTAS	SIM	NÃO
30	Já fez algum tipo de transplante de órgãos?		
31	Você ou seu parceiro(a) já recebeu sangue ou faz hemodiálise?		
32	Teve perda de peso nos últimos 6 meses?		
33	Teve ou está com íngua pelo corpo (pescoço, axila e virilha)?		
34	Teve diarreia nos últimos 7 dias?		
35	Tem ou teve lesões esbranquiçadas na boca ou garganta (afta, herpes)?		
36	É portador(a) ou já teve: Sífilis, Gonorréia, HIV, HPV, ou outras doenças sexualmente transmissíveis?		
37	Já foi preso (cadeia penitenciária) ou teve contato sexual com detento nos últimos 12 meses?		
38	Utilizou ou utiliza drogas ilícitas (cocaína, crack, heroína, LSD, maconha) ou outras?		
39	Você tem ou já teve relação sexual com parceiro(a) do mesmo sexo?		
40	Você teve mais de 1 parceiro(a) sexual nos últimos 12 meses?		
41	Você teve relação sexual com profissionais do sexo ou com parceiros promiscuos nos últimos 12 meses?		
42	Você já fez ou faz sexo em troca de dinheiro ou drogas?		
43	Feriu-se com material contaminado de sangue de outra pessoa nos últimos 12 meses?		
44	Veio doar com o objetivo de fazer exames de AIDS, HEPATITE ou outros?		
45	Esteve fora de Santa Catarina nos últimos 6 meses ou esteve em países da Europa após 1980?		
46	Você tem ou teve algum outro problema de saúde que não tenha sido perguntado?		
47	Está menstruada, grávida ou amamentando?		
48	Você teve mais de 2 gestações incluindo aborto?		
49	Você teve aborto ou parto há menos de 3 meses?		
50	Você recebeu vacina (imunoglobulina) pós-parto nos últimos 12 meses?		
TERMO DE CONSENTIMENTO			
<p>Autorizo o HEMOSC a utilizar o sangue que doarei para o que for necessário, inclusive para produção de insumos e hemoderivados, conforme legislação do Ministério da Saúde vigente. Declaro que respondi com a verdade a todas as perguntas feitas na entrevista a que fui submetido(a). Estou ciente de que serão feitos os testes de triagem sorológica (tipagem sanguínea, pesquisa de anticorpos irregulares, Hepatite B e C, HIV I e II, doença de Chagas, Sífilis, HTLV I e II) e se algum resultado se apresentar alterado, serei convocado(a) pelo HEMOSC para receber orientações e se necessário, repetir os exames. Tenho ciência também de que os testes sorológicos podem ter resultados inconclusivos ou falso positivos, havendo sempre a necessidade de confirmação dos mesmos.</p> <p>Fui orientado(a) também sobre o significado dessa triagem e esclarecido(a) sobre minha aptidão ou inaptidão para esta doação de sangue. Estou ainda ciente de que posso vir a sofrer alguma reação à doação (hematoma, tontura, náusea, vômito, hipotensão, desmaio, outras...) e que fui orientado(a) sobre ela.</p>			
ASSINATURA DO DOADOR: _____			
PARA USO DO HEMOSC			
() Apto		() 450 ± 50 ml de Sangue	
() Inapto Temporariamente		() Aférese	
() Inapto Definitivamente		() Coleta de Amostra	
CÓDIGO DE INAPTIDÃO: _____			

ANEXO 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Autorizo o HEMOSC a utilizar o sangue que doarei para o que for necessário, inclusive para produção de insumos e hemoderivados, conforme legislação vigente. Declaro que respondi com verdade a todas as perguntas da entrevista na qual fui submetido (a). Estou ciente de que serão feitos os testes de triagem sorológica (tipagem sanguínea, PAI, Hepatite B e C, HIV I e II, doença de Chagas, sífilis HTLV I e II) e se algum resultado se apresentar alterado, serei convocado (a) pelo HEMOSC para receber orientações e, se necessário, repetir os exames. Tenho ciência também de que os testes sorológicos podem ter resultados inconclusivos ou falso positivos, havendo sempre a necessidade de confirmação dos mesmos.

Fui orientado (a) também sobre significado dessa triagem e esclarecido (a) sobre minha aptidão ou inaptidão, e que devo comunicar ao Hemocentro em caso de alteração no meu estado de saúde nos 15 dias após a doação. Estou ainda ciente de que poderei sofrer alguma reação à doação (hematoma, tontura, náusea, vômito, hipotensão, desmaio, outras...) e que fui orientado sobre isso.

Data: ___/___/___

ASSINATURA DO DOADOR

ANEXO 3- Aprovação pela Plataforma Brasil

Plataforma Brasil

<http://aplicacao.saude.gov.br/p>

BRASIL

 principal
  ajuda on-line
  ajuda
  sair

Emil Kupke - Pesquisador | V2.5

Sua sessão expira em: 37min: 30

Cadastrros

DETALHAR PROJETOS DE PESQUISA

Pesquisa

Título da Pesquisa: Hemovigilância no HEMOSC no período de 2010 a 2014

Área Temática:

Versão: 1






CAAE: 02866912.2.0000.0121

Submetido em: 18/05/2012

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Situação: Em Avaliação pelo CEP

Documentos Postados do Projeto

	Tipo Documento	Situação	Arquivo	Postagem
Projeto de Pesquisa		A	 PB_RELATORIO_PESQUISA_28589.pdf	18/05/2012 13:12:15
Interface REBEC		A	 PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	18/05/2012 13:12:15
Folha de Rosto		A	 folha de rosto PlataformaBr.jpg	18/05/2012 13:10:41
Outros		A	 anexo7.jpg	09/05/2012 10:02:55
TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		A	 tcclento_d2.jpg	30/04/2012 10:18:41

[Listar Todos >](#)

Tramitação:

CEP Trâmite	Situação	Data Trâmite	Parecer	Justificativa
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC	Submetido para avaliação do CEP	30/04/2012		
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC	Rejeição do PP	08/05/2012		
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC	Submetido para avaliação do CEP	18/05/2012		
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC	Aceitação do PP	28/05/2012		

[Voltar](#)[Gerar Interface REBEC](#)

ANEXO 4- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hemosc

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - HEMOSC

PARECER N° 004/2012

NOME DO PROJETO: Hemovigilância no HEMOSC no período de 2010 à 2014.	
PESQUISADOR: Andréa Petry, Rafael Mariano Gilson da Silva e Aysla Marcelino	
ORIENTADOR: Emil Kupek	
CO-ORIENTADOR:	
INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HEMOSC	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE: UFSC - SC	
INSTITUIÇÃO INTERVENIENTE:	
DATA DO PARECER: 10/05/2012	REGISTRO NO CEP: N° 004/2012
GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: Saúde/Hemovigilância	

DOCUMENTOS SOLICITADOS	SITUAÇÃO
1.FOLHA DE ROSTO	OK
2.PROJETO DE PESQUISA	OK
3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR	OK
4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	OK
5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO	OK
6.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO	OK
7.DECLARAÇÃO ASSINADA PELA DIREÇÃO HEMOSC	OK
8. SUMÁRIO DO PROJETO	OK
9.FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA	
10. DECLARAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO E RELATÓRIO FINAL	OK
Comentários: Os doadores de sangue já assinaram o termo de consentimento Pós-Informado antes de efetuar a doação de sangue.	

OBJETIVO
Os objetivos fazem parte de um projeto maior para melhorar a segurança transfusional do país.
Comentários:

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - HEMOSC

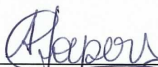
PARECER N° 004/2012

10.PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE -	OK
11.PREOCUPAÇÃO COM OS ASPECTOS ÉTICOS -	OK
12.CRONOGRAMA -	OK
13. PROTOCOLO DE PESQUISA -	OK
14.ORÇAMENTO -	
Comentários: De acordo com a metodologia para o alcance dos objetivos.	

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)
Comentários: Comentado anteriormente, TCLE assinado no momento da doação de sangue.

PARECER FINAL	Projeto aprovado pelo CEP
----------------------	----------------------------------

- Informamos que o presente parecer foi distribuído e analisado em reunião deste comitê, na data de 10 de Maio de 2012, com data de aprovação em 06 de junho de 2012.
- Conforme Resolução 196/96, capítulo III.2.h, o pesquisador deve apresentar ao CEP relatórios periódicos sobre o andamento da pesquisa e relatório final.
- Qualquer alteração a este projeto de pesquisa aprovado deverá ser comunicada ao CEP- HEMOSC.



ANDRÉA THIVES CARVALHO HOEPERS
COORDENAÇÃO – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA -CEP
HEMOSC - COORDENADOR

ANEXO 5- Artigo Científico

Avaliação de desempenho diagnóstico do algoritmo reverso para rastreamento da Sífilis em doadores de sangue de Santa Catarina

Aysla Marcelino Baião¹
Emil Kupek^{1*}

Resumo:

Objetivo: Teve-se como objetivo principal verificar a ocorrência de resultados falsos positivos durante o uso do método tradicional para diagnóstico de sífilis (VDRL inicial) e após a inclusão do algoritmo reverso (triagem inicial com teste específico treponêmico e confirmado com teste não treponêmico) na população de doadores de sangue na rede de hemocentros do estado de Santa Catarina (HEMOSC). **Método:** Esta pesquisa avaliou desempenho diagnóstico do protocolo sorológico de julho de 2011 a setembro de 2012, e o comparou com o período anterior a sua adoção (janeiro de 2009 a junho de 2011). Os resultados falsos positivos foram relacionados com hemocentro e algumas características do doador (sexo, idade, doador de repetição). **Resultados:** Os resultados demonstraram uma diminuição de 57,9% de resultados falsos positivos com o uso do algoritmo reverso, além de um aumento de 84% na confirmação sorológica para sífilis, quando comparamos os dois períodos estudados. **Conclusão:** A triagem sorológica para sífilis com o uso do algoritmo reverso se mostrou efetiva na redução dos resultados falsos positivos em doadores de sangue do HEMOSC.

Palavras Chave: Sífilis. Doadores de sangue. Falso positivo. Algoritmo reverso.

Abstract:

Objective: The main objective of the study was to verify the rate of false positive results with the traditional method for diagnosis of syphilis (initial VDRL) and with so-called reverse algorithm in the population of blood donors in the Santa Catarina state, Brazil. **Method:** This study evaluated diagnostic performance of the above screening protocols between July 2011 and September 2012 (traditional protocol) and between January 2009 and June 2011 (new protocol). The rates of false positive screening results before and after the protocol change were compared among regional blood banks and regarding some blood donor characteristics (sex, age, repeat blood donation). **Results:** The new screening protocol decreased false positive rate by 57.9% and increased serologic confirmation of the screen-positive result by 84%. **Conclusion:** Serological screening for syphilis in blood donors using the reverse algorithm was proved effective in reducing the false positive rate in Santa Catarina.

Keywords: Syphilis. Blood donors. False positive rate. Reverse algorithm.

Introdução

Sífilis é uma doença infecciosa sistêmica crônica, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, que vem apresentando aumento na incidência em muitas partes do mundo, apesar da disponibilidade de medicamentos eficazes e de baixo custo para a terapia, mostrando-se como problema sério e perseverante de saúde pública (Larsen et al 1995, Brasil 1998).

A triagem sorológica para sífilis em doadores de sangue vem sendo realizada desde a década de 1950 (Sáez-Alquézar 2007), mas o diagnóstico correto da doença continua sendo um desafio, principalmente pelo seu potencial de assumir formas assintomáticas. Portanto, o rastreamento sorológico é recomendado à população de alto risco para detectar infecções latentes, em gestantes para prevenir à sífilis congênita, e em doadores de sangue para prevenir a transmissão através da transfusão (CDC 2011).

Ainda não existe um teste ideal para o diagnóstico sorológico de sífilis, com sensibilidade e especificidade de 100%, e que possa ser usado em qualquer fase da doença com garantia que sejam detectados os anticorpos, independente de sua quantidade (Larsen et al 1995), por isso o uso de uma combinação de testes diagnósticos na rotina laboratorial. O CDC (2011) recomenda que o rastreamento sorológico da sífilis seja feito com um teste não treponêmico, como o Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) e Rapid Plasm Reagin (RPR), para identificar pessoas com uma possível infecção não tratada. Este rastreamento deve ser seguido por um exame confirmatório para treponema. Durante a última década, muitos laboratórios passaram a adotar um novo protocolo de rastreamento para sífilis (algoritmo reverso, com o uso de teste para treponema no sorodiagnóstico inicial), buscando melhores resultados, automatização na leitura, e elevada sensibilidade e especificidade dos testes (CDC 2011, Cruz et al 2011). No entanto, poucos são os estudos publicados que avaliaram o uso do algoritmo reverso e seus reais benefícios, sendo nenhum destes do Brasil.

Os dados disponíveis atualmente se baseiam em diretrizes americanas e europeias. O primeiro recomenda o método de rastreamento tradicional e o segundo apoia o uso do teste imunoenzimático com quimioluminescência como teste de rastreio inicial (CDC 2010, Frensh et al 2009, Cruz et al 2011). As pesquisas demonstram uma maior taxa de reatividade para sífilis com o uso do teste treponêmico inicial, porém este não diferencia se a doença é recente ou se recebeu tratamento anterior. Além disso, resultados discordantes

foram encontrados entre o teste inicial e o teste não treponêmico confirmatório, sendo recomendado um teste treponêmico adicional para a confirmação diagnóstica e descartar resultados falsos positivos (CDC 2011, CDC 2008, Cruz et al 2011, Mishra et al 2011).

A rede de hemocentros do Estado de Santa Catarina (HEMOSC) adotou o protocolo de rastreamento reverso para sífilis após verificar discordâncias entre os resultados sorológicos com o método tradicional (VDRL como exame inicial). A partir de julho de 2011, o teste imunoenzimático quimioluminescente (EQL) passou a ser utilizado como teste inicial e confirmado com o VDRL e o FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorbed).

O objeto principal da pesquisa foi avaliar a mudança na taxa de resultados falsos positivos no teste de rastreamento de doadores de sangue no HEMOSC antes e depois da instituição do novo protocolo diagnóstico.

Métodos

Estudo populacional, transversal e de caráter descritivo, com dados secundários extraídos de banco de dados informatizado do Centro de Hemoterapia do Estado de Santa Catarina (HEMOSC), em dois períodos: janeiro de 2009 a junho de 2011, e julho de 2011 a setembro de 2012. Foram analisados os dados das amostras de sangue de 2103 doadores que apresentaram alguma alteração sorológica durante o rastreamento, com idade entre 16 a 65 anos.

Até 2011, o HEMOSC utilizava-se do teste não treponêmico VDRL para análise sanguínea dos doadores na triagem para sífilis. Os soros reagentes tinham os resultados confirmados com os testes imunoenzimático ELISA e FTA-ABS, específicos para *T. pallidum*. A partir do mês de julho de 2011, o HEMOSC passou a utilizar o chamado “algoritmo reverso”, onde o teste treponêmico de quimioluminescência é utilizado inicialmente, seguido por testes VDRL e FTA-ABS (produzido pela “WAMA”, São Paulo, Brasil), empregados em paralelo para confirmação dos resultados reagentes no primeiro teste.

Todos os doadores passaram por uma pré-triagem e entrevista clínica antes de serem submetidos à triagem sorológica. Os que não apresentaram nenhum impedimento para realizar a doação foram encaminhados para a coleta de sangue. O Termo de Consentimento, assinado pelos doadores, esclarece que em caso de resultados sorológicos alterados, os doadores são chamados para serem

devidamente orientados e encaminhados aos serviços de saúde. Os dados e resultados dos exames sorológicos foram armazenados no banco de dados do HEMOSC e utilizados nesta pesquisa.

As variáveis analisadas foram as soroprevalências dos marcadores estudados (VDRL, FTA-ABS e EQL). O número total de sorologias positivas foi calculado utilizando-se os percentuais dos doadores que apresentaram testes sorológicos positivos e que retornaram para o teste confirmatório.

As seguintes variáveis independentes foram categorizadas e avaliadas: idade (quatro categorias: 16-25, 26-35, 36-45 e 46-65 anos); gênero (duas categorias: masculino e feminino); doadores de repetição (duas categorias: sim e não); hemocentros (sete categorias: Grande Florianópolis, Lages, Joinville, Criciúma, Chapecó, Joaçaba e Blumenau); gravidez anterior à doação de sangue (duas categorias: sim e não).

A análise incluiu estatística descritiva, sendo os principais desfechos a proporção de falsos positivos antes e depois da mudança de esquema de testes sorológicos para sífilis, e estratificadas de acordo com as variáveis independentes mencionadas. Foi utilizado o software *Stata*, versão 11, para estas análises.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ministério da Saúde - Plataforma Brasil, através do protocolo de nº 02856912200000121 e pelo Comitê de Ética do HEMOSC (parecer 004/12), estando de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentos humanos e de acordo com a Declaração de Helsinki.

Resultados

Durante o primeiro período, entre 01 de janeiro de 2009 a 31 de junho de 2011, foram rastreados 366 doadores na pré-triagem com teste VDRL reagente, de um total de 48.730 doadores sem impedimento para doar sangue, enquanto que no segundo período este número foi de 710, usando o teste para treponema de quimioluminescência na pré-triagem, de um total de 76.350 doadores.

Durante a análise, foi encontrada uma prevalência de sífilis de 0,28% no primeiro período da pesquisa, e de 0,68% no segundo período, nos doadores de sangue do estado de Santa Catarina. De acordo com a Tabela 1, nota-se uma queda de 57,9% no número de falsos positivos (de 60,7% para 25,6%), após a instituição do novo protocolo sorológico para a sífilis, a partir de junho de 2011. Além de um aumento na

confirmação sorológica para sífilis, com a nova sequência de testes no segundo período estudado, de aproximadamente 84%, quando comparado ao primeiro protocolo de triagem. Isto é, entre os inicialmente reagentes, 72,4% eram realmente positivos durante o segundo período, enquanto apenas 39,3% foram confirmados no primeiro período.

A percentagem de falsos positivos (tabela 2) foi superior em mulheres (22%) que entre os homens (17,3%), assim como em jovens de 16 a 25 anos de idade, em doadores no hemocentro da Grande Florianópolis e de cor branca. Porém, apenas a faixa etária e o relato de gravidez prévia entre as mulheres se mostraram estatisticamente significantes com relação a sorologia falso positiva.

Durante o segundo período, 26% dos testes não treponêmicos (VDRL) obtiveram resultados discordantes com os testes positivos de EQL, enquanto 32,8% dos testes confirmatórios para treponema obtiveram resultados negativos (Tabela 3). O número de testes confirmatórios foi superior ao número de sorologias consideradas falsos positivas, pois vários testes foram realizados antes de se obter um resultado sorológico definitivo para cada doador.

Discussão

Entre os doadores com testes sorológicos reagentes no rastreamento da sífilis com VDRL, aproximadamente 40% eram confirmados positivos no período de janeiro de 2009 a junho de 2011. Com a introdução do novo protocolo sorológico a partir de julho de 2011, a percentagem da confirmação subiu para 72%. O aumento se deve as altas taxas de sensibilidade e especificidade do teste treponêmico imunoenzimático quimioluminescente de 98,4% e 99,3%, respectivamente (Cruz et al 2011). Em Toronto, o impacto da mudança no rastreio de sífilis com o uso do algoritmo reverso mostrou um aumento de até três vezes na percentagem de diagnósticos iniciais confirmados quando comparado ao rastreamento tradicional com VDRL, mostrando uma maior eficácia do algoritmo reverso (Mishra 2011). De acordo com Kim (2008), o algoritmo reverso pode auxiliar na detecção de mais pacientes com sífilis, incluindo aqueles com infecções latentes. Nos Estados Unidos, outras pesquisas também confirmam a identificação de um maior número de pacientes reativos com o uso do teste treponêmico inicial quando comparado ao tradicional, incluindo

resultados positivos não diagnosticados pelo teste não treponêmico (Binnicker 2012, Binnicker et al 2012, Loeffelholz & Binnicker 2012).

Entre os dois períodos estudados, notou-se um aumento de quase 2,5 vezes na prevalência de sífilis do primeiro período (0,28%), para o segundo (0,68%), com a mudança do protocolo diagnóstico. Esta variação de prevalência também foi observada em outros estudos que compararam diferentes métodos diagnósticos para sífilis, sendo que os testes treponêmicos obtiveram maiores taxas, já que não diferenciam uma infecção recente de uma antiga ou já tratada. Sáez-Alquézar (2007) encontrou prevalência de 0,4% para o teste diagnóstico VDRL, e 1,4% para o teste ELISA, e numa pesquisa realizada no Paraná as taxas foram de 0,2% para VDRL e 2,1 para o ELISA (Oliveira et al 2008).

Com os avanços tecnológicos, muitos laboratórios optaram pelo algoritmo reverso ao invés do algoritmo clássico no rastreio da sífilis, em que os testes treponêmicos eram utilizados exclusivamente como exames confirmatórios (CDC 2011). O CDC avaliou os dados de cinco laboratórios que utilizam o algoritmo reverso no rastreio da sífilis durante os anos de 2006 a 2010, e encontrou 56,7% das amostras analisadas inicialmente com o teste imunoenzimático de quimioluminescência com diagnóstico discordante do teste não treponêmico (CDC 2011). Resultado semelhante foi encontrado por Lipinsky (2012), com 58,9% de resultados discordantes. Nesta pesquisa, a porcentagem de sorologia discordante foi significativamente menor, com aproximadamente 30% dos doadores testados com o algoritmo reverso tiveram o resultado do VDRL discordante do teste treponêmico quimioluminescente. Dentre as sorologias reagentes, 182 mostraram-se negativas pelo FTA-ABS (segundo teste para treponema), correspondendo a 32,8% de discordância com o exame inicial (treponêmico quimioluminescente positivo). Um resultado semelhante foi encontrado num estudo americano onde 31,6% dos testes de quimioluminescência reagentes para sífilis obtiveram resultado negativo num segundo teste treponêmico, provavelmente devido à existência de falsos positivos no teste inicial (CDC 2008).

Entre os fatores que podem influenciar o resultado sorológico para sífilis analisados, apenas a faixa etária e a gravidez prévia mostraram-se estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Os dados indicam que quanto maior a idade do doador de sangue, menor a porcentagem de resultados falsos positivos e maior a chance de se ter o resultado do rastreamento da sífilis confirmado (OR=8,7 para os homens e 11,3 para as mulheres). Em análise realizada na Califórnia em 2007, os doadores do sexo masculino e os de idade superior a 46 anos obtiveram

maior sorologia positiva para sífilis, ambos apresentando significância estatística (Park et al 2011). Um estudo no Brasil não encontrou relação entre a prevalência de sífilis e o sexo dos doadores de sangue, porém mostrou que doadores com idade superior a 40 anos têm até 4 vezes maior chance de sorologia positiva para sífilis quando comparado as demais faixas etárias (Brasil 2008).

Está bem estabelecido na literatura que a proporção de resultados falsos positivos depende da sensibilidade e especificidade do teste utilizado, assim como da incidência da infecção na população estudada. Os falsos positivos nos testes não treponêmicos podem ser divididas em dois grupos: aqueles que ocorrem na fase aguda da infecção (até seis meses de duração) e aqueles com duração superior a 6 meses, considerados falso-positivos crônicos. Os resultados falsos positivos dos testes não treponêmicos têm sido associados com a hepatite, mononucleose infecciosa, pneumonia viral, varicela, sarampo, outras infecções virais, malária, vacinações, gravidez, e provenientes de um erro técnico na execução dos testes (Birnbaum et al 1999, Larsen et al 1995, Nadal & Framil 2007). Nesta pesquisa ficou comprovada a relação entre resultados falsos positivos com a gravidez, com aproximadamente 60% dos falsos positivos diagnosticados em doadores que relataram gravidez prévia a triagem inicial.

Estudos que avaliaram o método de rastreamento com o algoritmo reverso mostraram-se favoráveis a ele. Consideram o método mais sensível que o tradicional, detectando casos em diferentes fases da doença e que não foram identificados com o uso do teste não específico (Binnicker 2012, Binnicker et al 2012, Lipinsky et al 2012, Loeffelholz & Binnicker 2012). O novo algoritmo se mostrou efetivo em identificar os resultados verdadeiramente negativos, característica importante em populações de baixo risco (Lipinsky et al 2012, Loeffelholz & Binnicker 2012).

Conclusão

Com o uso do método reverso de diagnóstico para sífilis nos doadores de sangue do Hemocentro de Santa Catarina, comprovou-se uma diminuição superior a 50% no número de falsos positivos e uma maior eficiência na confirmação de doadores realmente reagentes para sífilis. Apesar da recomendação do CDC em continuar com o uso do método diagnóstico tradicional (teste inicial não treponêmico), os

resultados observados nesta pesquisa foram superiores com o uso do teste inicial específico para treponema.

Referências Bibliográficas

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

Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO 2012. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol* 50(1): 148-50.

Birnbaum NR, Goldschmidt RH; Buffett WO 1999. Resolving the common clinical dilemmas of syphilis. *Am Fam Physician* 59(8):2233-40.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. United States: *MMWR* 59(12):26- 40.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2011. Discordant Results from Reverse Sequence Syphilis Screening- Five Laboratories, United States, 2006-2010. United States: *MMWR* 60 (5):133- 137.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008. Syphilis Testing Algorithms Using Treponemal Tests for Initial Screening. Four Laboratories, New York, 2005-2006. United States: *MMWR* 57(32): 872-875.

Cruz MJ, Lisboa C, Azevedo F 2011. Diagnóstico serológico da sífilis – novas orientações. *Revista da SPDV* 69(4): 523- 529.

French et al 2009. European guidelines on the management of syphilis. London: *International Journal of STD & AIDS* 20: 300–309.

Kim J et al 2008. Evaluation of automated architect syphilis TP as a diagnostic laboratory screening test for syphilis. *Coréia: J Lab Med* 28(6): 475-82.

Larsen SA, Steiner B, Rudolph AH 1995. Laboratory Diagnosis and Interpretation of Tests for Syphilis. Washington: Revista de Microbiologia Clínica 8(1): 1-21.

Lipinsky D et al 2012. Validation of Reverse Sequence Screening for Syphilis. J Clin Microbiol 50(4): 1501.

Loeffelholz MJ, Binnicker J 2012. Antibody screening tests for diagnosis of syphilis. J Clin Microbiol 50(1): 2-6.

Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

Ministério da Saúde (Brasil). Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids/MS. Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 1998; n. 2: 4-23.

Mishra S, et al 2011. The Laboratory Impact of Changing Syphilis Screening From the Rapid-Plasma Reagin to a Treponemal Enzyme Immunoassay: A Case-study From the Greater Toronto Area. American Sexually Transmitted Diseases 38(3).

Nadal SR, Framil VMS 2007. Interpretação das reações sorológicas para diagnóstico e seguimento pós-terapêutico da sífilis. Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Coloproctologia 27(4).

Oliveira VM, Verdasca IC, Monteiro MC 2008. Detecção de sífilis por ensaios de Elisa e VDRL em doadores de sangue do Hemonúcleo de Guarapuava, Estado do Paraná. Rev Soc Bras Med Tropical 41(4):428-430.

Park IU, et al 2011. Screening for Syphilis With the Treponemal Immunoassay: Analysis of Discordant Serology Results and Implications for Clinical Management. The Journal of Infectious Diseases 204: 1297–304.

Sáez-Alquézar A 2007. Triagem Sorológica para Sífilis em Doadores de Sangue. NewLab- Especial Hematologia e Hemoterapia 82.

Tabela 1. Desempenho diagnóstico dos dois algoritmos para sífilis no HEMOSC, 2009-2012.

Algoritmo de testagem	Diagnóstico final da sífilis								
	Falsos positivos			Verdadeiros positivos			Indeterminados		
	n*	%	IC 95 %	n*	%	IC 95 %	n*	%	IC 95 %
Rastreamento com VDRL, confirmação com FTA-ABS** (n=366)	222	60,7	52,2 -	144	39,3	37,9 -	-	-	-
Rastreamento com ELISA Quimioluminescente, confirmação com VDRL E FTA-ABS*** (n= 710)	182	25,6	22,6 -	514	72,4	71,4 -	14	1,9	1,1 -
			26,8			75,7			2,4

n* = denominador de %

** no período de 01/01/2009 a 31/06/2011

*** no período de 01/07/2011 a 29/09/2012

Tabela 2. Fatores que influenciaram a proporção de falsos positivos no rastreamento da sífilis no HEMOSC, 2009-2012. (N=2103 doadores com resultados reagentes no rastreamento).

Variáveis independentes	Categorias	Falso +		
		n *	%	p(Qui-quadrado)
Sexo (N= 2103)	Masculino	222	17,3	0,002
	Feminino	182	22,1	
Faixa etária (N= 1076)	16-25	132	68,3	<0,001
	26-35	119	40,2	
	36-45	87	31,6	
	46-65	66	18,0	
Hemocentro (N= 1076)	Florianópolis	115	41,8	0,672
	Lages	27	30,7	
	Joinville	68	34,9	
	Criciúma	58	39,8	
	Chapecó	53	36,5	
	Joaçaba	37	41,1	
	Blumenau	46	33,6	
Raça/cor (N= 986)	Negra	-	-	0,438
	Parda	5	16,1	
	Branca	232	24,4	
Gravidez prévia (N=405)	Sim	57	56,4	0,001
	Não	44	43,6	
Doador de repetição (N= 986)	Sim	82	24,1	0,472
	Não	155	24,0	
Recebeu Transfusão (N=986)	Sim	4	11,1	0,125
	Não	233	24,5	
Auto-exclusão (N=145)	Sim	1	25,0	0,230
	Não	78	55,3	

Tabela 3. Relação dos resultados dos testes sorológicos confirmados como falsos positivos depois e antes do novo esquema de rastreamento de sífilis no HEMOSC, 2009-2012.

Testes Confirmatórios	Protocolo diagnóstico			
	I*		II**	
	N	%	n	%
FTA-ABS Inconclusivo	0	-	10	1,8
FTA-ABS Negativo	56	16,7	182	32,8
FTA-ABS Positivo	0	-	2	0,4
VDRL Negativo	123	36,6	144	25,9
VDRL Positivo	62	18,4	4	0,7
ELISA Inconclusivo	1	0,3	98	17,7
ELISA Negativo	92	27,4	81	14,6
ELISA Positivo	2	0,6	34	6,1
Total	555	100	336	100

* Rastreamento com VDRL, confirmação com FTA-ABS, no período de 01/01/2009 a 31/06/2011

** Rastreamento com ELISA Quimioluminescente, confirmação com VDRL E FTA-ABS, no período de 01/07/2011 a 29/09/2012