

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



**SÍFILIS CONGÊNITA SEGUNDO CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS NO BRASIL:
COMPARAÇÃO ENTRE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM DIAGNÓSTICO
DEFINIDO POR EXAMES PADRÃO OURO.**

LUCIANA MARIA DELGADO ROMAGUERA
RECIFE-PE

2011

LUCIANA MARIA DELGADO ROMAGUERA

**SÍFILIS CONGÊNITA SEGUNDO CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS NO BRASIL:
COMPARAÇÃO ENTRE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM DIAGNÓSTICO
DEFINIDO POR EXAMES PADRÃO OURO.**

Dissertação apresentada a Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre.

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

Co-Orientador: Prof^ª. Dra^ª. Linda Délia de Oliveira Pedrosa

RECIFE-PE

2011

Romaguera, Luciana Maria Delgado

Sífilis congênita segundo critérios diagnósticos no Brasil: comparação entre recém-nascidos com e sem diagnóstico definido por exames padrão ouro / Luciana Maria Delgado Romaguera. – Recife: O Autor, 2011.

120 folhas: il., fig.; 30 cm.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2011.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Sífilis. 2. Gravidez. 3. Sífilis materna. 4.

Sífilis congênita. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar.

II. Título.

616.951 3

CDD (20.ed.)

UFPE
CCS2011-178



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

LUCIANA MARIA DELGADO ROMAGUERA

No dia 01 de março de 2011, às 09h30, na Sala de Aula da Sede do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os Membros Doutores: a Prof.^a Dra. Valdênia Maria Oliveira de Souza (Presidente da Banca - UFPE), a Prof.^a Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro (UFPE) e a Prof.^a Dra. Sônia Bechara Coutinho (UFPE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda LUCIANA MARIA DELGADO ROMAGUERA sobre a sua Dissertação intitulada "SÍFILIS CONGÊNITA SEGUNDO CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS NO BRASIL: COMPARAÇÃO ENTRE RECÊMNASCIDOS COM E SEM DIAGNÓSTICO DEFINIDO POR EXAMES PADRÃO-OURO", a qual foi orientada pelo Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof.^a Dr.^a Valdênia Maria Oliveira de Souza

Aprovada

Prof.^a Dr.^a Célia Maria Machado Barbosa de Castro

(Aprovada)

Prof.^a Dr.^a Sônia Bechara Coutinho

Aprovada

Prof.^a Dr.^a Valdênia Maria Oliveira de Souza

Prof.^a Dr.^a Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof.^a Dr.^a Sônia Bechara Coutinho

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

REITOR

Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
José Thadeu Pinheiro

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL
Heloísa Ramos Lacerda de Melo

CORPO DOCENTE

Ana Lúcia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André dos Santos Brayner
Heloísa Ramos Lacerda
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria do Amparo Andrade
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
Marli Tenório Cordeiro
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vera Magalhães da Silveira
Vlúdia Maria Assis Costa

Ao Senhor, que guia os meus passos.

Ao meu pai José Júlio (in memorian), que apesar de ter partido logo, me proporcionou uma infância feliz e aventureira.

A minha avó Geny (in memorian), minha tia Lúcia (in memorian) e minha querida e grande mãe Dinorah, que não mediram esforços para que eu seguisse meus estudos.

Aos amores da minha vida, Tércio e Thiago, que tanto ajudam e estimulam o meu crescimento pessoal e profissional. Obrigado pelo amor incondicional e compreensão nos momentos ausentes.

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

A todas as mães e bebês que trazem o verdadeiro sentido à minha profissão.

AGRADECIMENTOS

A todos que ajudaram
Direta ou indiretamente
Para sempre obrigado
Com vocês segui em frente

Quando na medrop cheguei
Quanta ignorância a minha
De informática nada sabia
Nem um pendrive eu tinha

Se não fossem os colegas
E o nosso Wálter querido
Trabalhar no computador
Não teria conseguido

Ao IMIP sou grata
Pela pós-graduação
Pediatria e neonatologia
A base da minha formação

Com carinho fui acolhida
No Berçário do HC
Ambiente bem saudável
Que me permitiu crescer

Ao Dr. Adeildo
Que ficou muito animado
Quando soube que em sífilis
Seria o meu mestrado

A quem me estimulou
À Dra. Lindacir
Me liberando do expediente
Para aulas assistir

Lindacir posso dizer
Mas que chefe, uma amiga
Quer que todo o grupo cresça
Que todos subam na vida

Às colegas do berçário
Que supriram minha ausência
Realizando meu trabalho
Para que eu fizesse ciência

Às avós muito obrigado
Dinorah e Ilzamar
Que ficavam com Thiago
Para eu poder estudar

Ao amor da minha vida
Ao meu filho paciente
Entendendo o motivo
Sempre que estive ausente

A meu querido esposo
Que não cansou de ajudar
Assumindo os afazeres
Bem disposto a cooperar

Quero dizer aos dois
Thiago e Tércio queridos
Se hoje sou mais feliz
É por ter vocês comigo

Aos colegas da pós
Pense numa turma querida
Alegre e inteligente
E acima de tudo unida

Agradeço em especial
À Claudinha, Paula e Humberto
Foram muito importantes
Ajudaram mais de perto

Ao Prof. Ximenes
Estimado orientador
Que além da sapiência
Dedicou-se com fervor

Pense num cara honesto
Prestativo e sabido
Mas se elogio muito
Ele fica inibido

À Dra Linda Délia
Minha co-orientadora
Realizou todo o projeto
É uma grande lutadora!

Obrigado Linda Délia
Pelo carinho recebido
E por toda atenção
Por você ter me acolhido

À banca examinadora
Que muito se dedicou
Temida pelos mestrandos
Para mim só ajudou

Aos professores da Medtrop
Que apesar das dificuldades
Dedicando-se à pesquisa
Superaram as adversidades

“Não basta destruir o que sobra, é necessário construir o que falta”
(anônimo)

RESUMO

Introdução: A sífilis congênita (SC) é uma doença grave, com alta incidência no Brasil, e que em até 50% dos casos produzirá óbito ou prematuridade no concepto (BECK-SAGUE; ALEXSANDER, 1987; DE LORENZI; MADI, 2001; CHÁVES ET al, 1997; SALAZAR et al, 2000). Cerca de 30-60% dos recém-nascidos (RNs) com a doença são assintomáticos (SOUTHWICK et al, 2001) e os sintomáticos podem apresentar quadros discretos e inespecíficos. Além disso, a maioria dos exames complementares para diagnóstico da doença no período neonatal possuem baixa sensibilidade, o que levou à formulação de critérios definidores de caso de SC bastante amplos, onde o diagnóstico da sífilis na mãe é de fundamental importância na definição da investigação clínica e conduta terapêutica no neonato.

No Brasil, a presença de VDRL (Teste para Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea) positivo na mãe, com qualquer titulação, independente da realização do teste confirmatório, já a classifica como portadora de sífilis (BRASIL, 2009). Porém questiona-se o uso deste isoladamente como triagem (YOUNG, 2000; MANAVI, YOUNG, MCMILLIAN, 2006; GEUSAU et al, 2005; CREEGAN et al, 2007; LARSEN; JOHNSON, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; FRENCH et al, 2008) Nas fases iniciais e finais da doença, a sensibilidade do teste pode baixar até 37% (LAUTENSCHLANGER, 2006; SZWARCOWALD et al, 2007; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008; BRASIL, 2009). Em até 2% dos testes, podem ocorrer falso-negativos por efeito prozone. Falso-positivos são descritos em várias situações, inclusive gravidez, numa frequência de 1 a 83,4% (LARSEN, JOHNSON, 1998; LAUTENSCHLAGER, 2006; LIMA, THAKAR et al, 1996; GUZMAN et al, 1981; SALVO, FIGUEIROA, 1994). RNs não infectados podem apresentar VDRL positivo por anticorpos transferidos via placenta (BRASIL, 2009). Além disso, a fidedignidade do resultado do teste depende ainda da interpretação do examinador, da sensibilidade do Kit utilizado e do seguimento rigoroso das normas de execução (SZWARCOWALD et al, 2007). Devido a todos estes fatores, é possível que mães doentes e seus neonatos não estejam sendo identificados e que um grande número de mães saudáveis e seus neonatos estejam sendo erroneamente classificados como caso.

Objetivos: Estudar recém-nascidos (RNs) com SC segundo os critérios diagnósticos do Ministério da Saúde (MS), dividindo-os em grupo padrão ouro positivo e negativo, de acordo com resultado de histopatológico do cordão e FTA-ABS-IgM. (Exame para determinação da fração IgM do Anticorpo anti-*T. pallidum* por imunofluorescência indireta) Comparar nos dois grupos a frequência de alterações clínicas e laboratoriais relacionadas com SC que possam ser utilizadas para aumentar a especificidade do diagnóstico da doença. Avaliar a concordância entre os VDRLs realizados na rotina e na pesquisa.

Métodos: Foram incluídos RNs admitidos em maternidades de Maceió e região metropolitana, de maio/2007 a setembro/2008, de mães com VDRL (+) \geq 1:2 à admissão e história de não tratamento ou tratamento inadequado para sífilis. Os RNs foram divididos em grupo padrão ouro positivo (positividade no histopatológico do cordão e/ou FTA-ABS-IgM: GPO+) e negativo (negatividade em ambos os exames: GPO-). Foram excluídos RNs de mães portadoras de doenças que podiam positivar o VDRL. A comparação entre os dois grupos foi realizada pelo χ^2 ou teste de Fisher e a concordância entre os VDRLs da rotina e da pesquisa pelo kappa.

Resultados: Foram selecionados 159 RNs: 68 no GPO+ e 91 no GPO-. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na ocorrência de evidência laboratorial (leucograma infeccioso, anemia, aumento da proteína C reativa e alteração de função hepática), clínica, radiológica e líquórica de SC nos RNs; de RN com VDRL com titulação > materno e de RN com mãe com VDRLs falso-positivos com baixa titulação. Houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência no GPO+ de evidência sorológica de SC no RN (VDRL +) e de RN de mãe com sífilis confirmada (FTA-ABS+). A concordância entre o VDRL da rotina e o da pesquisa realizados em cada participante do estudo variou de discreta a regular.

Conclusões: Apesar da realização concomitante do FTA-ABS-IgM e do histopatológico do cordão umbilical nos RNs a fim de aumentar a sensibilidade diagnóstica para SC, a ocorrência de situações de evidência da doença no GPO- sugere que esse aumento não foi suficiente para eliminar a ocorrência de infectados no grupo padrão ouro negativo. Os critérios diagnósticos utilizados no nosso país são bastante sensíveis, mais pouco específicos, e a elevada frequência de RN de mãe com sífilis confirmada no GPO+ sugere que a realização de teste confirmatório na mãe aumenta a especificidade do diagnóstico da SC. A baixa concordância entre o VDRL realizado na rotina e na pesquisa sugere que há uma baixa reprodutibilidade da triagem para sífilis que é utilizada no país.

Descritores: Sífilis, Gravidez, Sífilis materna, Sífilis congênita.

ABSTRACT

Introduction: Congenital syphilis (CS) is a serious disease with a high incidence in Brazil; as much as 50% of cases end in death or premature birth (BECK-SAGUE; ALEXSANDER, 1987; DE LORENZI; MADI, 2001; CHÁVES et al., 1997; SALAZAR et al., 2000). A total of 30 to 60% of newborns with CS are asymptomatic (SOUTHWICK et al., 2001) and symptomatic cases can exhibit discreet, non-specific symptoms. Moreover, most complementary exams for the diagnosis of CS in the neonatal period offer low sensitivity. This has led to the formulation of broader criteria for the definition of CS, for which the diagnosis of syphilis in the mother is of fundamental importance to the clinical investigation and treatment of the newborn.

In Brazil, a positive result on the venereal disease research laboratory (VDRL) test to any degree, regardless of any confirmatory test, classifies a mother as having syphilis (BRASIL, 2009). However, the isolated use of this test as a screening tool is questioned (YOUNG, 2000; MANAVI, YOUNG, MCMILLIAN, 2006; GEUSAU et al., 2005; CREEGAN et al., 2007; LARSEN; JOHNSON, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; FRENCH et al., 2008). In the early and final stages of the disease, the sensitivity of the test can be as low as 37% (LAUTENSCHLANGER, 2006; SZWARCOWALD et al., 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008; BRASIL, 2009). False negatives occur in up to 2% of tests due to the prozone effect. False positives are described in several situations, including pregnancy, at a frequency ranging from 1 to 83.4% (LARSEN, JOHNSON, 1998; LAUTENSCHLAGER, 2006; LIMA, THAKAR et al., 1996; GUZMAN et al., 1981; SALVO, FIGUEIROA, 1994). Non-infected newborns can exhibit a positive VDRL test results due to antibodies transferred from the placenta (BRASIL, 2009). Moreover, the reliability of the test result depends on the interpretation of the examiner, sensitivity of the kit used and rigorous compliance with execution guidelines (SZWARCOWALD et al., 2007). Due to the aforementioned factors, it is possible to fail to identify sick mothers and newborns and a large number of healthy mothers and newborns are mistakenly classified as cases.

Objectives: The aims of the present study were to 1) study CS in newborns following the diagnostic criteria of the Brazilian Health Ministry, dividing the subjects into positive and negative gold standard groups based on the histopathological results of the umbilical cord and FTA-ABS-IgM (exam for determining IgM fraction of the anti-*T. pallidum* antibody through indirect immunofluorescence); 2) compare the two groups regarding the frequency of clinical and laboratory findings of CS that may be used to enhance the specificity of the diagnosis; and 3) assess agreement between routine VDRL tests and those performed in the present investigation.

Methods: This study included newborns admitted to maternities in metropolitan Maceió (Brazil) between May 2007 and September 2008 with mothers having received a VDRL (+) \geq 1:2 upon admission with a history of inadequate or non-treatment for syphilis. The newborns were divided into a positive gold standard (GS+) group (positive results in histopathological analysis of umbilical cord and/or FTA-ABS-IgM) and a negative gold standard (GS-) group (negative results on both exams). Newborns of mothers with conditions that can lead to a positive VDRL test result were excluded. Either the chi-square test or Fisher's exact test was used for comparisons between groups. The Kappa statistic was used to determine agreement between routine VDRL tests and those performed in the present investigation.

Results: A total of 159 newborns were selected: 68 in the GS+ group and 91 in the GS- group. No statistically significant differences between groups were detected regarding laboratory (leukogram, anemia, increase in C-reactive protein and altered liver function), clinical, radiological or cerebrospinal fluid findings in the newborns or in relation to newborns with VDRL titer greater than the VDRL titer of their mothers and newborns of mothers with false-positives VDRLs tests results with low titer. In the GS+ group, a statistically significant difference was found in the occurrence of serological evidence of CS in newborns (VDRL+) and newborns of mothers with confirmed syphilis (FTA-ABS+). Agreement between routine VDRL tests and those performed in the present investigation ranged from slight to fair.

Conclusions: Despite the concomitant use of FTA-ABS-IgM and histopathological analysis of the umbilical cord in order to enhance the diagnostic sensitivity for CS in newborns, the occurrence of situations evidencing the disease in the GS- group suggests that this enhancement was insufficient to eliminate the occurrence of CS cases in this group. The diagnostic criteria used in Brazil offer high sensitivity but little specificity. The high frequency of newborns of mothers with confirmed syphilis in the GS+ suggests that the confirmatory test on the mother enhances the specificity of the diagnosis of CS. Moreover, the low agreement between routine VDRL tests and those performed in the present investigation suggests that the syphilis screening performed in Brazil offers a low degree of reproducibility, limiting the performance of this test as a screening for syphilis.

Descriptors: Syphilis, Pregnancy, Maternal Syphilis, Congenital Syphilis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de investigação e definição de caso de sífilis congênita no Brasil..... 41

Figura 2: Fluxograma da pesquisa..... 61

ARTIGO

Figura 1: Fluxograma da coleta de dados e causas de exclusão de mães e RNs do estudo..... 70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade dos diferentes testes sorológicos de acordo com o estágio da sífilis..... 35

Tabela 2: Características dos testes sorológicos utilizados no diagnóstico da sífilis..... 36

ARTIGO

Tabela 1: Manifestações clínicas encontradas nos RNs com SC segundo os critérios diagnósticos do MS padrão ouro positivo e negativo; Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008..... 71

Tabela 2: Manifestações laboratoriais encontradas nos RNs com SC segundo os critérios diagnósticos do MS; Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008..... 72

Tabela 3: Evidência clínica, laboratorial (RN sintomático), sorológica, radiológica e líquórica de SC nos RNs; Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008: χ^2 ou teste de Fisher com valor de p..... 74

Tabela 4: RN com VDRL com titulação superior a do materno, RN de mãe com sífilis confirmada e avaliação da relação de VDRL materno falso-positivo com titulações abaixo de 1:8; Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008: χ^2 ou teste de Fisher com valor de p..... 75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------------------|---|
| Ac | Anticorpo |
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência adquirida |
| AIG | Adequado para a Idade Gestacional |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CNPq | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CDC | Centro de Controle e Prevenção de Doenças |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| DST | Doença Sexualmente Transmissível |
| EIA | Enzima-imunoensaio |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FN | Falso-negativo |
| FP | Falso-positivo |
| FAPEAL | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas |
| FTA-ABS | Exame para determinação de Anticorpos anti- <i>T. pallidum</i> por imunofluorescência indireta |
| FTA-ABS-IgM | Exame para determinação da fração IgM do Anticorpo anti- <i>T. pallidum</i> por imunofluorescência indireta |
| FTA-ABS-IgM-19s | Exame para determinação da fração 19s IgM do Anticorpo anti- <i>T. pallidum</i> por imunofluorescência indireta |
| GIG | Grande para a Idade Gestacional |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IG | Idade Gestacional |
| IgG | Imunoglobulina da classe G (fase crônica) |
| IgM | Imunoglobulina da classe M (fase aguda) |
| IM | Intra-muscular |
| LIKA | Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami |
| MS | Ministério da Saúde (do Brasil) |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OPAS | Organização Pan-Americana de Saúde |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |

| | |
|---------------------------|---|
| PIG | Pequeno para a Idade Gestacional |
| RCIU | Retardo do Crescimento Intra-Uterino |
| RIT | Teste de Infectividade em Coelhos |
| RN(s) | Recém-Nascido(s) |
| RPR | Reagina Plasmática Rápida |
| SC | Sífilis Congênita |
| SDi | Iniciativa para o Diagnóstico das Doenças Sexualmente Transmissíveis |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| <i>T. pallidum</i> | <i>Treponema pallidum</i> |
| TPHA | Teste de Hemaglutinação de Anticorpos Para o <i>Treponema pallidum</i> |
| TP-MHA | Teste de Microhemaglutinação de Anticorpos para detecção do <i>Treponema pallidum</i> |
| TPPA | Teste de Aglutinação de Partículas para detecção do <i>Treponema pallidum</i> |
| UNICISAL | Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas |
| UNIMED | União dos Médicos |
| UFPE | Universidade Federal de Pernambuco |
| VDRL | Teste para Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | DEFINIÇÃO DO OBJETO DE PESQUISA..... | 18 |
| 1.1 | Delimitação do tema..... | 19 |
| 1.2 | Revisão da literatura..... | 21 |
| 1.2.1 | Epidemiologia da doença..... | 21 |
| 1.2.2 | A sífilis no adulto..... | 22 |
| 1.2.3 | A sífilis no concepto..... | 23 |
| 1.2.4 | Diagnóstico da sífilis..... | 26 |
| 1.2.5 | Definição de caso de sífilis na gestação e caso de SC..... | 38 |
| 1.3 | Hipótese..... | 42 |
| 1.4 | Definição Dos objetivos..... | 43 |
| 1.4.1 | Objetivo Geral..... | 43 |
| 1.4.2 | Objetivos Específicos..... | 43 |
| 1.4.3 | Objetivo secundário..... | 43 |
| 2 | DESENHO DO ESTUDO | 44 |
| 3 | OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA..... | 46 |
| 3.1 | População da pesquisa..... | 47 |
| 3.1.1 | População alvo e local do estudo..... | 47 |
| 3.1.2 | Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra..... | 49 |
| 3.2 | Definição das variáveis e coleta de dados..... | 49 |
| 3.2.1 | Operacionalização e categorização das variáveis..... | 49 |
| 3.2.2 | Métodos de coleta e processamento dos dados..... | 55 |
| 3.2.3 | Qualidade dos instrumentos de medida..... | 57 |
| 3.2.4 | Padronização das técnicas..... | 58 |
| 4 | ARTIGO..... | 62 |
| 5 | CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES..... | 82 |
| 6 | REFERÊNCIAS..... | 85 |

| | |
|---|-----|
| 7 APÊNDICES | 97 |
| Apêndice A: Aprovação do Comitê de Ética da UNCISAL..... | 98 |
| Apêndice B: Termo de consentimento livre e esclarecido..... | 99 |
| Apêndice C: Questionário da pesquisa..... | 100 |
| Apêndice D: Neonato com lesões plantares sugestivas de pênfigo sifilítico..... | 113 |
| | |
| 8 ANEXOS | 114 |
| Anexo A: Método de Capurro e New Ballard..... | 115 |
| Anexo B: Curva de Lubchenco..... | 117 |
| Anexo C: Zonas de Kramer..... | 118 |
| Anexo D: Escore hematológico de Rodwell..... | 119 |
| Anexo E: Valores de referência para exames laboratoriais no período neonatal..... | 120 |
| Anexo F: Tabela de interpretação para valores de kappa..... | 120 |

1. DEFINIÇÃO DO OBJETO DE PESQUISA

1.1 Delimitação do tema:

A sífilis congênita (SC) é uma doença grave que em até 50% dos casos produzirá óbito ou prematuridade no concepto (BECK-SAGUE; ALEXSANDER, 1987; DE LORENZI; MADI, 2001; CHÁVES ET al, 1997; SALAZAR et al, 2000). Cerca de 30-60% dos recém-nascidos (RNs) com a doença são assintomáticos (SOUTHWICK et al, 2001) e os sintomáticos podem apresentar quadros discretos e inespecíficos. Além disso, não existe um exame complementar com alta sensibilidade para diagnóstico nos RNs (REYES et al, 2004), sendo imprescindível o diagnóstico materno para a definir a investigação clínica e conduta terapêutica na criança.

Em 1995, pela resolução CE 116.R3 da OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde), o Brasil assumiu o compromisso de eliminação da SC nas Américas até o ano 2000. Entretanto de 1998 a 2006, houve um aumento progressivo do número de casos, apesar da subnotificação (BRASIL, 2005). Talvez este fenômeno tenha se dado pelo aumento da sensibilidade dos critérios definidores de caso de SC (MIURA,1997).

Os critérios definidores de caso de SC brasileiros são baseados nos do CDC de Atlanta (Centro de Controle e Prevenção de Doenças, dos Estados Unidos da América) (CENTERS FOR DISEASES CONTROL, 2009), porém mais amplos. No Brasil, a presença de teste não treponêmico positivo com qualquer titulação na gestante, mesmo sem a realização do teste confirmatório, já a classifica como portadora de sífilis. O teste confirmatório é recomendado, mas não obrigatório (BRASIL, 2009).

O FTA-ABS (Exame para determinação de Anticorpos anti-*T. pallidum* por imunofluorescência indireta) geralmente é utilizado como teste confirmatório. Detecta IgM e IgG (Imunoglobulinas M da fase aguda e G da fase crônica), tem sensibilidade de 70-100%, especificidade de 98% e resultados falso-positivo raros (KUZNETSOV; BURGDORF; PRINZ, 2005). Pode permanecer positivo por toda a vida, mesmo em pacientes tratados. No RN pode-se utilizar o FTA-ABS-IgM (Exame para determinação da fração IgM do Anticorpo anti-*T. pallidum* por imunofluorescência indireta), porém este apresenta até 10% de falso-positivos e 20 a 40% de falso-negativos, devido a interferência da IgG materna circulante (BRASIL, 2009). O FTA-ABS-IgM 19s (Exame para determinação da fração 19s IgM do Anticorpo anti-*T. pallidum* por imunofluorescência indireta) remove a IgG materna, sendo o único teste recomendado pelo CDC de Atlanta para diagnóstico da sífilis no período neonatal

(CENTERS FOR DISEASES CONTROL, 2009). Apesar de ter especificidade de 97-100%, tem sensibilidade baixa (73% nos sintomáticos e 2% nos assintomáticos), sendo portanto inábil em detectar quais dos RNs assintomáticos são realmente sadios (STOLL, 1994; STOLL et al, 1993).

O PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) tem sensibilidade e especificidade acima de 90%, porém é de alto custo e difícil execução, não sendo utilizado rotineiramente para diagnóstico da sífilis (POPE et al, 2005). No histopatológico do cordão umbilical, funisite com perivasculite e alterações morfológicas no endotélio da veia umbilical são achados característicos de SC, segundo Riley et al, 1994; porém esse exame necessita de patologista, restringindo seu uso. Nos RNs, a radiografia de ossos longos e o exame do líquido têm baixa sensibilidade em assintomáticos: 0-20% e 8% respectivamente (MOYER et al, 1998; BRASIL MS, 2009), sendo ausência de alterações não excludente de doença.

O VDRL (Teste para Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea) tem sensibilidade de 37 a 100% a depender da fase da doença e especificidade de 98% (LAUTENSCHLANGER, 2006; SZWARCOWALD et al, 2007; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008; BRASIL, 2009). Podem ocorrer falso-negativos por efeito prozone em 2% dos exames e falso-positivos em várias situações, inclusive gravidez, em 1-20% dos testes (LARSEN, JOHNSON, 1998; LAUTENSCHLAGER, 2006; LIMA, 1996). Há relatos de 72,1% a 83,4% de falso-positivos em gestantes (THAKAR et al, 1996; GUZMAN et al, 1981; SALVO; FIGUEIROA, 1994). RNs não infectados podem apresentar VDRL positivo por anticorpos maternos transferidos via placenta (BRASIL, 2009). A fidedignidade do resultado do VDRL depende ainda da interpretação do examinador, da sensibilidade do Kit utilizado (no Brasil os kits comercializados não têm a mesma “performance”) e do seguimento rigoroso das normas de execução (SZWARCOWALD et al, 2007).

Devido a utilização do VDRL isoladamente como triagem e muitas vezes como diagnóstico de sífilis na gestação, é possível que muitas mães infectadas e seus neonatos não estejam sendo identificados e que um grande número de mães sadias com seus neonatos estejam sendo erroneamente classificados como caso de sífilis. O presente estudo teve como objetivo avaliar RNs com SC segundo critérios diagnósticos do MS, que foram divididos em dois grupos: padrão ouro positivo e padrão ouro negativo, utilizando-se critérios da pesquisa. Esses dois grupos foram comparados quanto à apresentação clínica nos RNs e alterações nos exames complementares destes e de suas mães. Avaliou-se também o grau de concordância entre o VDRL da rotina e o da pesquisa realizados em cada mãe e RN do estudo.

1.1 Revisão da literatura:

1.1.1 Epidemiologia da doença:

A SC é de notificação compulsória no Brasil desde 1986, com compromisso internacional de eliminação enquanto problema de saúde pública. Em 1995, pela resolução CE 116.R3 da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o Brasil e outros países da América Latina e Caribe assumiram o compromisso para a elaboração Do Plano de ação, visando a eliminação da SC nas Américas até o ano 2000. Em 1997 o Ministério da Saúde passou a considerar como meta de eliminação o registro de até um caso de SC para 1000 nascidos vivos/ano (BRASIL, 2005). Porém de 1998 a 2006 houve um aumento do número de casos notificados (BRASIL, 2009). Criou-se então o Plano Operacional para Redução da Transmissão Vertical do HIV (vírus da imunodeficiência humana) e da Sífilis, do Programa Nacional de DST/AIDS da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, que propôs a meta de redução de 30% na taxa de incidência de SC a cada biênio de 2007 até 2011. O período de aplicação dos objetivos desse plano foi estendido até 2013.

Apesar da SC ser de notificação compulsória desde 1986, a sífilis na gestante só alcançou este status a partir de 2005 (SARACENI et al, 2007). Pesquisas no Brasil evidenciavam taxas de prevalência na gestação de 2,4 a 5,2% na década de 90 e de 0,8 a 1,6% de 2001 a 2004. O Estudo Sentinela-parturiente encontrou taxas de prevalência de sífilis nas parturientes de 1,6% em 2004 e de 1,1% em 2006. Essa redução pode ter sido fruto da diferença metodológica empregada nos dois momentos da pesquisa ou da redução real da prevalência, devido às ações de controle específicas para sífilis, mudanças comportamentais e aumento no uso de antibióticos. Quando são avaliadas as taxas de prevalência da doença na parturiente por macrorregião, o Norte aparece com as maiores taxas (1,5%), o Nordeste em penúltimo lugar (0,8%) e o Sul com as mais baixas taxas (0,6%) (SZWARCOWALD et al, 2007). Entre 1998 a 2006 foram notificados 36.000 casos de SC no Brasil. A incidência em menores de 1 ano passou de 0,9 casos por 1000 nascidos vivos em 1998 para 1,9 casos por 1000 nascidos vivos em 2006, com os maiores coeficientes na região nordeste (2,4 casos/1000 nascidos vivos em 2006) (SZWARCOWALD et al, 2007; BRASIL, 2006; BRASIL, 2009). Apesar deste aumento, estima-se que para cada caso notificado hajam 3 não notificados.

(MIURA, 1997). Houve também elevadas taxas de mortalidade da doença, que em 2003 foi 2,7/1000 em menores de 1 ano, demonstrando um insuficiente controle da SC no país.

Os critérios definidores de SC adotados no Brasil a partir de 1995 baseiam-se na nova definição de caso iniciada em 1989 pelo CDC de Atlanta, que ampliou a definição do que é doença congênita. Eles possuem alta sensibilidade, porém baixa especificidade. Portanto é possível que o aumento progressivo do número de casos de SC de 1998 a 2006 no Brasil, apesar da subnotificação e da elevada mortalidade, tenha se dado devido ao aumento da sensibilidade destes critérios (MIURA, 1997).

1.1.2 A sífilis no adulto:

A sífilis é causada pelo *Treponema pallidum*, sendo o ser humano o único reservatório dessa espiroqueta. É uma enfermidade infecto-contagiosa sistêmica, de transmissão predominantemente sexual, com evolução crônica, sujeita a surtos de agudização e períodos de latência. Aproximadamente um terço dos indivíduos expostos a um parceiro sexual com sífilis adquirirá a doença. (BRASIL, 2009). Ela cursa com três estágios clínicos que evoluem gradativamente após um período de incubação de 2 a 3 semanas (VASCONCELLOS, 2000).

A fase primária, em geral assintomática, pode cursar com o aparecimento do cancro duro, quase sempre em genitais externos, com surgimento de adenite satélite geralmente uma a duas semanas após o cancro. O cancro tende a desaparecer em aproximadamente quatro semanas, havendo ou não instituição do tratamento. As reações sorológicas para sífilis tornam-se positivas geralmente entre a segunda e a quarta semana do aparecimento do cancro (SAMPAIO; RIVITTI, 1998). Segue-se a fase secundária, com duração de 6 a 8 semanas, resultante da disseminação hematogênica do treponema, que cursa com sinais e sintomas inespecíficos como febre, apatia, mal estar, linfadenomegalia generalizada e exantema macular. Esta fase é seguida de um período de latência que pode durar anos, sendo chamada latência precoce nos dois primeiros anos e a partir de então latência tardia, segundo Santos Junior (1996). A fase final da doença, chamada de terciária, ocorre em aproximadamente 1/3 dos casos não tratados, sendo os sinais e sintomas evidentes 10 a 20 anos após a infecção inicial. Cursa com diminuição progressiva das possibilidades de transmissão da doença, ocorrendo o acometimento do sistema nervoso central e cardiovascular em 7 e 10% dos casos respectivamente (SANTOS, 2000, p. 249-254, com adaptações).

Desde a descoberta do *T. pallidum*, os avanços no diagnóstico e tratamento desta doença têm sido constantes, culminando na década de 40 com o advento da penicilina. Houve então uma queda importante na sua prevalência, gerando uma grande expectativa de erradicação, dada à sensibilidade do agente à penicilina e ao baixo custo e facilidade na execução do tratamento. Não se tem confirmado até o momento a ocorrência de resistência ao tratamento quando adequadamente instituído. No entanto a doença continua com elevada incidência e prevalência, principalmente em regiões pobres (BRASIL, 2009).

1.1.3 A sífilis no concepto:

A sífilis congênita é consequente à infecção do feto pelo *Treponema pallidum*, geralmente por via placentária. Sua ocorrência evidencia falhas dos serviços de saúde, particularmente da atenção ao pré-natal, pois o diagnóstico precoce e tratamento da gestante são medidas simples e bastante eficazes na prevenção desta doença (BRASIL, 2005; RODRIGUES; GUIMARÃES; GRUPO NACIONAL DE ESTUDO SOBRE SÍFILIS CONGÊNITA, 2004).

O *T. pallidum* tem alta patogenicidade, e 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 ou estágio clínico da doença, sendo os principais fatores determinantes o estágio da doença materna e a duração da exposição fetal no útero. Quanto mais recente a infecção materna, mais treponemas estarão circulantes e mais gravemente o feto será atingido. Inversamente, infecção antiga leva à formação progressiva de anticorpos pela mãe, o que atenuará a infecção no concepto, produzindo lesões mais tardias na criança (BRASIL, 2009).

A taxa de transmissão vertical da sífilis em mulheres não tratadas é superior a 70% nas fases primária e secundária da doença, reduzindo-se para 10 a 30% nas fases latente e terciária (BRASIL, 2005). A OMS estima em 25% a taxa média de transmissão vertical (COSTA et al, 2010). Em mães adequadamente tratadas, a transmissão é reduzida para aproximadamente 1,5%. (MELLO; SUASSUNA, 2006). Sheffield et al (2002b) observaram que altos títulos de VDRL no início do tratamento e no parto, diagnóstico materno de sífilis em fases iniciais, pequeno intervalo tratamento-parto e parto com menos de 36 semanas de idade gestacional estavam associados a SC em filhos de mães adequadamente tratadas.

Acreditava-se que a infecção fetal não ocorresse antes do 4º mês de gestação, entretanto já se constatou a presença de *T.pallidum* em fetos abortados no 1º trimestre (BRASIL, 2009). Há possibilidade de transmissão direta do *T. pallidum* da mãe para o RN durante o parto, se houverem lesões da doença no canal do parto; e durante a amamentação, se houverem lesões mamárias por sífilis (BRASIL, 2010, b). Nestes casos, os sinais clínicos da doença no neonato serão mais tardios e este terá exames sorológicos negativos ao nascimento.

A resposta imune que se desenvolve na criança com SC não impede a implantação do agente e nem previne sua disseminação, com o aparecimento de manifestações clínicas mais cedo ou mais tarde. A susceptibilidade a doença é universal e tanto em adultos como em crianças, infecções anteriores não conferem imunidade (BRASIL, 2009).

O quadro clínico da SC varia de acordo com alguns fatores, como tempo de exposição fetal ao treponema, carga treponêmica materna, virulência do agente, tratamento da infecção materna, co-infecção materna pelo HIV ou mãe com outras causas de imunodeficiência. Esses fatores podem acarretar aborto, natimorto ou óbito neonatal; bem como SC sintomática ou assintomática ao nascimento (BRASIL, 2009).

A SC é classificada em recente, quando os sinais e sintomas surgem até os dois anos de vida ou tardia, quando surgem a partir do segundo ano de vida. Não se sabe o período de incubação no conceito, pois este já pode apresentar ao nascimento sinais clínicos e laboratoriais da doença (BRASIL, 2009). A taxa de óbito (aborto, natimorto e óbito neonatal precoce) é elevada, estimada de 13,9-54% (SANTOS, 2000); sendo de aproximadamente 40% em mães não tratadas. (BECK-SAGUE; ALEXSANDER, 1987; DE LORENZI; MADI, 2001; CHÁVES ET al, 1997; SALAZAR et al, 2000; BRASIL, 2009). Cerca de 30 a 60% das crianças com SC são assintomáticas ao nascimento e das sintomáticas, muitas têm manifestações discretas e inespecíficas (ARAÚJO et al, 1999; STOLL, 2000; SOUTHWICK et al, 2001). História de prematuridade, retardo de crescimento intra-uterino, aborto e/ou natimorto anterior devem levar a suspeita inicial de SC.

Além de índices de prematuridade e de baixo-peso de 10-40%, os achados mais encontrados ao nascimento incluem: hepatomegalia com ou sem esplenomegalia (33-100%), icterícia (40%), lesões bolhosas de pele (40%, como pênfigo palmo-plantar) e alterações nas radiografias de ossos longos (como periostite, osteíte e osteocondrite; encontradas em 60-90% dos sintomáticos). As lesões ósseas são em geral difusas e simétricas e a osteocondrite meta-epifisária pode levar a pseudoparalisia em 12% dos neonatos e a dor ao manuseio. Pode-se ter ainda distúrbios respiratórios com ou sem pneumonite (34% dos neonatos), sangramentos em

10% dos casos (petéquias, púrpuras e hemorragias), febre em 16% dos casos e condiloma plano, fissuras periorais, hidropsia, edema e convulsões (GOUVEIA; CALDAS, 1991; MIURA, 1997; NADUCCI et al, 1998; ARAÚJO et al, 1999; SALOOJEE et al, 2004 BRASIL, 2009). Quadros clínicos de hepatite, anemia, meningite, pneumonite intersticial e de comprometimento renal e intestinal contribuem para a piora do prognóstico destes pacientes (ALTCHEH; LAPUNZINA; FREILIJ, 1994).

O tempo de evolução da infecção é extremamente variável, geralmente interrompido com o tratamento, sendo a remissão espontânea improvável. Se não tratada, a SC determinará lesões deformantes, com destruição tecidual óssea e cutâneo-mucosa e graves sequelas neurológicas. O tratamento adequado promove a remissão dos sintomas em poucos dias, exceto para as lesões tardias já instaladas (BRASIL, 2009).

Os exames subsidiários ao diagnóstico da SC no RN, de acordo com a orientação do MS, incluem hemograma, VDRL, exame do líquido (VDRL, contagem de células e dosagem de proteínas) e radiografia dos ossos longos.

O hemograma pode apresentar alterações inespecíficas, com anemia hemolítica normocítica e normocrômica, leucocitose (podendo-se ter reação leucemóide, linfocitose e monocitose), leucopenia e plaquetopenia (DE MARTINO et al, 1982; BRASIL, 2009).

Alterações no líquido e radiografia de ossos longos são muito mais frequentes nos RNs sintomáticos que nos assintomáticos. Exame do líquido anormal ocorre em 86% dos sintomáticos e 8% dos assintomáticos (BRASIL, 2009). A radiografia de ossos longos apresenta-se alterada em 60-90% dos sintomáticos e nos assintomáticos a sensibilidade diagnóstica do exame é desconhecida, estimada em 0 a 20% dos casos (DONALÍSIO; FREIRE; MENDES, 2007; MOYER et al, 1998; BRASIL, 2009).

Quando o líquido no RN apresenta celularidade acima de 25 leucócitos/mm³ e proteinorraquia acima de 150mg/dl há suspeita de neurosífilis (BRASIL, 2009); porém a definição de normalidade varia muito na literatura. Valores de 29 a 32 células/mm³ e de 150-179 mg de proteína/dl podem ser normais em RNs prematuros e a termo respectivamente. Entretanto, valores entre 8-9 células/mm³ e 90-115 mg de proteína/dl são considerados anormais por alguns “experts” em SC (STOLL, 1994). Além do mais, essas alterações podem ocorrer em outras situações, como acidentes de punção e infecções diversas. Beeram et al (1996) compararam 262 exames do líquido de RNs assintomáticos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada com outros 54 exames de RNs colhidos por outras causas

e não encontraram diferença estatisticamente significativa nos valores de células e proteínas entre os dois grupos.

As alterações no líquido e radiografia de ossos longos em RNs com SC assintomática embora raras, possuem alta especificidade. É por isso que o MS recomenda a realização destes exames em todos os RNs que se encaixem nos critérios definidores de caso vigentes no país, sintomáticos ou não (BRASIL, 2009).

1.1.4 Diagnóstico da sífilis:

O diagnóstico no neonato é bastante complexo, pois 30-60% são assintomáticos ao nascimento (SOUTHWICK et al, 2001) e nos sintomáticos as manifestações podem ser discretas e inespecíficas. Além disso, não existe um exame complementar único para determinar com precisão o diagnóstico da sífilis nessa faixa etária. Portanto nos neonatos a SC deve ser diagnosticada por meio de uma avaliação clínico-laboratorial e epidemiológica criteriosa da situação materna e de uma avaliação clínica, radiológica e laboratorial do RN (REYES et al, 2004; BRASIL, 2009).

De uma forma geral, os testes sorológicos permanecem como sendo a principal forma de se estabelecer o diagnóstico da sífilis, pois muitas vezes os pacientes são assintomáticos e/ou não se consegue evidenciar o treponema por meios diretos (BRASIL, 2009; LARSEN; JOHNSON, 1998).

São muitos os testes disponíveis no mercado para o diagnóstico da sífilis. Dissertaremos sobre os de maior importância para o tema em estudo. A classificação que o CDC de Atlanta (1998) adota é de testes que detectam antígenos e testes que detectam anticorpos. Dentre os que detectam antígenos, tem-se a microscopia em campo escuro, a imunofluorescência direta com anticorpos (Acs) monoclonais, o teste de infectividade em coelhos (RIT) e a reação em cadeia da polimerase (PCR). Dentre os que detectam anticorpos, tem-se os não treponêmicos e os treponêmicos. A depender do teste, podem ser realizados em sangue total, soro, líquido ou tecidos.

O diagnóstico sorológico da sífilis no adulto é feito por uma triagem, que quando positiva é submetida a um teste confirmatório. Tradicionalmente realiza-se teste não treponêmico como triagem, pois este é de baixo custo, “fácil execução” e com sensibilidade similar a dos treponêmicos; que ficam como confirmatórios, pois são mais específicos, mais caros e com maior dificuldade operacional (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008) (Tabela 1).

Essa forma de triagem com teste não treponêmico isolado vem sendo contestada, devido a possibilidade de falso-negativos (YOUNG, 2000; MANAVI; YOUNG; MCMILLIAN, 2006; GEUSAU et al, 2005; CREEGAN et al, 2007), dando lugar a triagem com teste treponêmico isolado ou associado a não treponêmico, onde a possibilidade de falso-negativos é menor (LARSEN; JOHNSON, 1998; YOUNG, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; FRENCH et al, 2008).

O *T. pallidum* não é cultivável em laboratório, sendo sua pesquisa realizada em material de lesão cutâneo-mucosa, biópsia, autópsia, placenta ou cordão umbilical através de imunofluorescência direta com Acs monoclonais, exame direto em campo escuro ou material corado pelos métodos de Fontana-Trimboudeau, Burri, Giemsa e Levatidi (COSTA et al, 2010). O exame direto em campo escuro é realizado imediatamente após a coleta e possui sensibilidade de 79-97% e especificidade de 77-100%, a depender da experiência de quem o realiza. Não é utilizado rotineiramente porque requer muita experiência do examinador, presença lesões de sífilis e cerca de 105 espiroquetas/ml para visualização no microscópio (NARDUCCI et al, 1998; LAUTENSCHLAGER, 2006).

O teste de infectividade em coelhos (RIT) é o padrão ouro para o diagnóstico da sífilis, sendo o mais específico de todos; porém é de difícil realização, alto custo e requer no mínimo 90 dias para se obter o resultado. Geralmente só é utilizado para fins de pesquisa (LARSEN; JOHNSON, 1998).

As técnicas de PCR possuem sensibilidade de 91%-100% e especificidade próxima a 100%. Podem ser usadas em diferentes meios e tecidos, porém são de alto custo e difícil execução. Para alguns autores, devem ser realizadas no sangue e LCR de neonatos assintomáticos de risco para SC, com exame do líquido normal e sorologia negativa no sangue (SANCHEZ et al, 1993; ORLE et al, 1996; MICHELOW et al, 2002; PALMER et al, 2003; PEELING; YE, 2004; POPE et al, 2005).

Os testes não treponêmicos são de baixo custo e contém cardiolipina, lecitina e colesterol, que reagem com anticorpos IgG e IgM do paciente produzidos frente a antígenos da destruição tecidual causada pela doença. A reação entre o reagente e o anticorpo do paciente pode ser visualizada ao microscópio (VDRL) ou a olho nu (RPR), com resultado qualitativo (reagente ou não) e quantitativo (são feitas diluições até que a reação resulte negativa, sendo a última diluição que resultar em floculação a que expressa o resultado quantitativo) (LARSEN; JOHNSON, 1998).

Apesar de serem descritos como testes de fácil execução, interpretação e alta sensibilidade (Tabela 2), alguns dados na literatura evidenciam que a leitura não é tão fácil, a execução é no mínimo trabalhosa e a sensibilidade pode variar de 37-100% a depender da fase da sífilis (tabela 3). Necessitam de um agitador para homogeneizar o reagente com o diluente e de um seguimento rigoroso da técnica de execução para evitar resultados equivocados. Falso-positivos podem ocorrer quando temperatura do reagente, espécime ou laboratório for menor que 23°C e maior que 29°C (LARSEN; JOHNSON,1998). Erros de interpretação por técnicos inexperientes são comuns, principalmente nas titulações abaixo de 1:8, com estudos mostrando uma grande variação na confiabilidade dos resultados (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008; SZWARCOWALD et al, 2007).

Algumas peculiaridades brasileiras também podem influenciar no resultado dos testes não treponêmicos realizado no país. Segundo Szwarcwald (2007), os testes liberados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) são submetidos a um painel de amostras para comprovar o seu desempenho. Isto não implica que todos os aprovados tenham a mesma “performance”. Além disso, no que concerne à qualidade na realização destes testes, todos os laboratórios deveriam ter controles interno e externo. O controle interno refere-se à adoção de procedimentos operacionais padronizados. O externo seria a execução periódica no laboratório da testagem de um painel de amostras com resultados conhecidos somente pela instituição responsável pelo controle externo. Os resultados obtidos pelo laboratório seriam então comparados com os conhecidos, avaliando-se a “performance” do laboratório e dos kits utilizados por ele. Uma baixa concordância entre os resultados resultaria numa reavaliação no laboratório dos procedimentos operacionais padronizados e da qualidade dos kits utilizados. No Brasil não existe controle externo governamental para os testes de sífilis.

A percentagem de falso-positivos varia muito na literatura. Falso-positivos biológicos acontecem por situações inerentes ao paciente, patológicas ou não, com ocorrência variando com o teste utilizado e a população estudada. Autores europeus e norte-americanos descrevem esta situação em 1-20% dos testes não treponêmicos, sendo que em 90% destes a titulação encontra-se abaixo de 1:8. (LARSEN; STEINER; RUDOLF, 1995; NANDWANI; EVANS, 1995, LAUTENSCHLAGER, 2006). Há relatos em estudos latino-americanos de FP em gestantes de 72,1% a 83,4% (GUZMAN et al, 1981; SALVO; FIGUEIROA, 1994; THAKAR et al, 1996), porém não há descrição nestes estudos das possíveis causas de frequências tão elevadas de FP. Em situações como estas, um grande número de gestantes seriam classificadas como caso de sífilis se o teste confirmatório não for realizado.

As reações FP biológicas em testes não treponêmicos são classificadas de acordo com a duração em agudas ou crônicas. As agudas duram menos de 6 meses e podem estar associadas à infecções como: mononucleose, varicela, sarampo, caxumba, malária, brucelose, linfogranuloma venéreo, etc. As crônicas duram mais 6 meses e são frequentemente associadas à doenças auto-imunes e processos inflamatórios crônicos, como: lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, síndrome do anticorpo antifosfolípide e doenças hepáticas crônicas (LAUTENSCHLAGER, 2006). Falso-positivos podem ocorrer ainda no último trimestre da gravidez (porém com títulos baixos segundo Lima, 1996), idade avançada, abuso de drogas injetáveis (mais de 10% dos usuários podem apresentar resultados falso-positivos, segundo LARSEN e JOHNSON, 1998), múltiplas transfusões (PEELING; YE, 2004) e em 10 a 30% dos indivíduos HIV positivos (LAUTENSCHLAGER, 2006).

Falso-negativos em testes não treponêmicos podem ocorrer por efeito prozone em aproximadamente 1-2% dos pacientes com sífilis secundária (LARSEN; JOHNSON, 1998), onde há um maior número de anticorpos que de antígenos impedindo a aglutinação. Este fenômeno é mais freqüente em gestantes e infectados por HIV e pode ser evitado fazendo-se diluições acima de 1:16 (SCHMITZ et al, 1994; TANAGUCHI; OSATO; HAMADA, 1995).

Os teste não treponêmicos são úteis para detectar doença ativa ou reinfeção, começando os anticorpos a serem detectáveis uma a três semanas após o aparecimento do cancro e a declinarem na fase secundária (LARSEN; JOHNSON, 1998). Uma titulação elevada significa infecção recente e mesmo sem tratamento apresentam queda progressiva ao longo dos anos. Com o tratamento há queda, tendendo a negatificação, porém pode manter-se reagente por longos períodos, mesmo após a cura (memória imunológica). Na sífilis recente, em geral, o tempo para negatificação dos testes é diretamente proporcional à duração da infecção e aos títulos no início do tratamento. Na primária ou secundária, após o tratamento, os títulos caem em cerca de quatro vezes ao final do terceiro mês e oito vezes ao final do sexto mês, negativando em cerca de um ano na sífilis primária e dois na secundária (CHHABRA et al, 1993; LAUTENSCHLAGER, 2006). Para a maioria dos pacientes com sífilis primária tratada, não há mais positividade do VDRL após 3 anos. Em pacientes com sífilis latente ou estágios mais avançados, mesmo tratados, assim como em indivíduos que tiveram múltiplos episódios de sífilis, pode haver um declínio mais gradual dos títulos, persistindo baixos em 50% destes pacientes após 2 anos do tratamento. Títulos em ascensão ou persistentemente positivos, mesmo após tratamento adequado, pode significar infecção persistente ou re-exposição, principalmente se superiores a 1:4. (BRASIL, 2005; LARSEN; JOHNSON, 1998).

Já o aumento dos títulos na gravidez deve ser considerado inespecífico, se foi realizado tratamento prévio adequado bem documentado e na ausência de contato sexual recente com pessoa com sífilis (LARSEN; JOHNSON, 1998).

O significado de testes não treponêmicos no soro dos recém-nascidos é limitado, em razão da transferência passiva de anticorpos IgG maternos via placenta. Segundo Chhabra et al (1993) e Barsanti et al (1999), a sorologia deve ser realizada em sangue periférico do neonato, pois o sangue do cordão é inadequado para a identificação de um recém-nascido de risco. Deve-se realizar a comparação dos títulos da mãe e do RN preferencialmente com um mesmo kit e em um mesmo laboratório. Títulos no RN superiores aos da mãe indicam suspeita de SC, mas esta situação só estará presente em cerca 22% dos casos de SC (LARSEN; JOHNSON, 1998; BRASIL, 2005).

A negatividade do VDRL no RN não exclui o diagnóstico da doença, especialmente se a mãe tiver adquirido sífilis próximo ao parto. Nestes casos, os exames do RN devem ser repetidos aos três meses de vida pela possibilidade de positividade tardia (BRASIL, 2005).

VDRL positivo no líquido é indicativo de neurosífilis, independentemente de alterações na celularidade e/ou proteinorraquia, pois é altamente específico (LARSEN; JOHNSON, 1998; BRASIL, 2009). Porém segundo Stoll (1994), pode haver VDRL positivo no líquido de RNs com altos títulos de VDRL no sangue adquiridos por passagem transplacentária materna ou em casos de acidente de punção. Apesar da alta especificidade, este teste possui sensibilidade baixa. Beeram et al (1996) encontraram apenas 2 VDRLs positivos em 329 exames do líquido de RNs assintomáticos filhos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada.

Os testes treponêmicos são qualitativos, embora alguns também possam ser quantitativos, e utilizam o *T. pallidum* ou seus componentes como antígeno para pesquisa de anticorpos. Positivam antes dos não treponêmicos (SARACENI et al, 2005), porém não diferenciam *T.pallidum* subespécie *pallidum* de outros treponemas, como o *T. pallidum* subespécie *pertenue*, *T. pallidum* subespécie *endemicum* e o *T. pallidum* subespécie *carateum* (FRENCH et al, 2008). Portanto, indivíduo proveniente de local endêmico para sífilis com sorologia treponêmica positiva deve ser tratado.

Em adultos, os testes treponêmicos qualitativos podem persistir positivos em 85% dos pacientes adequadamente tratados durante anos e em alguns por toda a vida (Tabela 2), não sendo úteis para monitoramento da doença. Podem ser usados como confirmatórios em pacientes com triagem positiva, devido a sua alta especificidade e também para confirmar a doença em pacientes com sífilis latente e terciária que apresentem sorologia não treponêmica

negativa (tabela 1). Esta situação ocorre em 30-63% dos pacientes com sífilis terciária. Nestes casos o diagnóstico é dado pela história clínica, que sugere passado de sífilis não tratada, pelo exame físico, caso sinais e sintomas estejam presentes, e pela sorologia treponêmica reativa (BRASIL, 2005; LAUTENSCHLAGER, 2006).

O FTA-ABS é considerado o teste confirmatório padrão ouro por Lautschenger, 2006, pois é o mais sensível de todos os testes (Tabela 1), mantendo-se permanente positivo em pacientes não tratados e podendo eventualmente negativar em pacientes com mais de 3 anos de tratamento da doença no estágio primário (MOBLEY et al, 1998). É subjetivo e complexo na realização (Tabela 2), não se prestando como triagem (LAUTENSCHLAGER, 2006) nem como primeira opção de teste confirmatório. É indicado como teste suplementar em certas circunstâncias, como em laboratórios especializados que realizam um grande número de testes confirmatórios, onde a qualidade dos reagentes e reprodutibilidade dos testes devem ser mensuradas; ou em pacientes com suspeita de sífilis onde dois outros testes treponêmicos têm resultados divergentes (FRENCH et al, 2008) .

O FTA-ABS é apenas qualitativo, podendo resultar em reativo, não reativo e raramente em minimamente reativo e reativo com banda atípica. Se minimamente reativo deve ser repetido após aproximadamente duas semanas (LARSEN; JOHNSON, 1998). Em adultos, falso-negativos são muito raros e falso-positivos podem ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico e mais raramente em abuso de drogas endovenosas, lepra e doença de Lyme. Nestes casos o FTA-ABS se apresentará reativo com banda atípica (LARSEN; JOHNSON, 1998 KUZNETSOV; BURGDORF; PRINZ, 2005).

O TPHA (Teste de Hemaglutinação de Anticorpos Para o *Treponema pallidum*) e o TPPA (Teste de Aglutinação de Partículas para detecção do *Treponema pallidum*) são métodos qualitativos bastante sensíveis, de simples execução, com reação visível a olho nu, e que positivam entre o 5º e o 10º dia do surgimento da lesão primária. Podem ser utilizados como confirmatórios ou triagem e resultam em menos resultados falso-positivos que os anticorpos fluorescentes, como o FTA-ABS, sendo esta situação rara em pessoas saudáveis. Hemaglutinação inconclusiva tem sido relatada em pacientes com mononucleose. Falso-positivos podem ocorrer em doenças do colágeno, lepra e outras miscelâneas e falso-negativos em Doença de Lyme (LARSEN; JOHNSON, 1998).

Os EIA (métodos de enzima-imunoensaio) são testes treponêmicos automatizados, eliminando a possibilidade de erros pelo examinador. Além de detectar IgM e IgG conjuntamente ou em separado, também dão resultados quantitativos, podendo ser utilizados

como confirmatórios, triagem, acompanhamento de resposta ao tratamento ou para evidenciar reinfecção. Necessitam de maquinário caro para realização e os kits se tornam de alto custo se apenas um pequeno número de amostras for processado (LARSEN; JOHNSON, 1998; FRENCH et al, 2008; YOUNG, 2000; LAUTENSCHLAGER, 2006) (Tabela 2).

O Captia Syphilis-M é um EIA que possui sensibilidade de 93% na sífilis primária, 85% na secundária e 64% na latente precoce, positivando antes do VDRL na sífilis primária. Na secundária, o VDRL é mais sensível e na latente ambos podem ser negativos. Na suspeita de sífilis latente, quando não há confirmação diagnóstica com VDRL e Captia Syphilis-M, outro teste confirmatório deve ser acrescido (YOUNG, 2000).

O imunoblot-IgG com antígeno recombinante é de alto custo e difícil operação, sendo recomendado como teste confirmatório suplementar quando a triagem com EIA ou TPPA/TPHA não é confirmada por um TPHA/TPPA ou EIA, respectivamente (MABEY et al, 2006).

A técnica de Western-blot pode pesquisar IgM ou IgG e parece ser mais sensível e específica que o FTA-ABS (LARSEN; JOHNSON, 1998). Além do alto custo e difícil operação, ainda não está muito definida como teste confirmatório, mas pode ser utilizada em algumas situações dúbias, como co-existência de doenças auto-imunes (LAUTENSCHLAGER, 2006; CORVELLO, 2006; AVELEIRA; BOTEIRO, 2006; ROTTA, 2005).

Os testes treponêmicos rápidos são imunocromatográficos e dão resultados em até 30 minutos. São de simples realização (em 2-3 passos, com mínimo de treino e equipamento) e de fácil interpretação (visualização direta em fita ou cartão) (Tabela 2). Em 2003 o SDI (Iniciativa para o diagnóstico das doenças sexualmente transmissíveis, OMS) realizou um estudo de 6 dos 20 testes rápidos disponíveis comercialmente, comparando-os com o TPPA e o TPHA. Todos os 6 tiveram boa “performance”, sendo que 4 podem ser realizados em sangue total, soro ou plasma (TP determine, Visitect Syphilis, SD Bioline Syphilis 3.0 e Syphicheck-WB), com a sensibilidade mais baixa no sangue que no soro. Podem ser utilizado como triagem e neste caso recomenda-se realizar um teste não treponêmico como confirmatório de infecção ativa e/ou avaliação cuidadosa da história pregressa do paciente, como passado de sífilis não tratada ou inadequadamente tratada ou história de contato sexual com portador da doença. Em 2006 a SDi/OMS lançou o guia “The use of Rapid Syphilis Tests”, onde indica os testes rápidos para triagem de gestantes (WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008; MABEY ET AL, 2006).

Em áreas pobres, com seguimento pré-natal inadequado, como faltas a consultas e demora no recebimento de exames, pode ocorrer falta ou atraso no diagnóstico e tratamento da sífilis na gestante em tempo hábil. Miranda et al, 2009 e Revollo et al, 2007, recomendam a utilização dos testes rápidos como triagem em gestantes nestas áreas. Este pode ser realizado durante a consulta de pré-natal, possibilitando obter resultado e efetuar tratamento neste mesmo momento.

Em 29/11/10 o MS do Brasil assinou um contrato de transferência de tecnologia entre a americana Chembio diagnostic e a brasileira Bio-Manguinhos, com duração prevista de cinco anos, para o desenvolvimento do Dual Path Plataform (DPP®) no Brasil. Este é um teste rápido, imunocromatográfico, com resultado em 15 minutos e que conjuga exame treponêmico e não-treponêmico em uma única plataforma tecnológica. O DPP® está patenteado pela norte-americana desde 2007, porém não há referência de comercialização deste no site oficial da empresa e nem estudos de validação na literatura pesquisada. O MS pretende utilizá-lo juntamente com o teste rápido para HIV-1/2 na triagem de gestantes, pois ambos possuem o mesmo sistema de coleta e amostra (método de diluição com o mesmo tampão) (BRASIL, 2010a).

Perante o exposto, são muitos os testes disponíveis comercialmente e os esquemas para triagem e confirmação da sífilis. A escolha de qual utilizar vai depender de vários fatores, como custo, facilidade de realização, necessidade de automatização, compatibilidade com o formato de outros testes habitualmente utilizados no laboratório, assim como sensibilidade e/ou especificidade desejadas (Young, 2000). As recomendações gerais para a escolha dos testes diagnósticos para sífilis, de acordo com o CDC de Atlanta, o Guideline europeu de 2008 e a OMS, entre outros autores são (YOUNG, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; FRENCH et al, 2008; LAUTENSCHLAGER , 2006; CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2010):

1. Paciente com sorologia negativa e suspeita de sífilis primária, deve ter seus exames repetidos em 15-21 dias. Detecção do patógeno, preferencialmente por microscopia em campo escuro pode ser tentada.
2. Testes treponêmicos isolados como EIA, testes rápidos, TPPA e TPHA podem ser utilizados como triagem. Associação de TPHA ou TPPA com VDRL ou RPR também é recomendada, com resultados semelhantes aos EIA.

3. A possibilidade de falso-negativos por erros da técnica de execução, leitura, baixa sensibilidade nos extremos da doença e fenômeno prozone limitam o uso isolado do VDRL como triagem para sífilis (YOUNG, 2000; MANAVI; YOUNG; MCMILLIAN, 2006; GEUSAU et al, 2005; CREEGAN et al, 2007; LARSEN; JOHNSON, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; FRENCH et al, 2008).

OBS: O guideline do CDC de Atlanta 2010 permite o uso isolado de teste não treponêmico como triagem, porém não aceita o resultado isolado deste como diagnóstico da doença. À triagem positiva deve-se ter outro teste associado ou história clínica sugestiva de sífilis ou de contato sexual com pessoa doente.

4. Triagem positiva requer teste confirmatório diferente do utilizado na triagem.
5. Resultados discrepantes entre testes de triagem e confirmatório requerem realização de teste treponêmico adicional; como FTA-ABS, Captia Syphilis-M, Imunoblot-IgG com antígeno recombinante, etc.
6. Uma vez comprovada infecção, um teste não treponêmico associado ou não a um treponêmico quantitativo deve ser realizado para avaliar o estágio da doença e acompanhar resposta ao tratamento.
7. Na monitorização dos títulos deve-se sempre realizar o mesmo exame no mesmo laboratório.

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

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

Fonte: Diagnosis of syphilis: Clinical and laboratory problems. Lautenschlager, 2006

Tabela 2: Características dos testes sorológicos utilizados no diagnóstico da sífilis

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

Fonte: Eliminação mundial da SC: fundamento lógico e estratégia para a ação, OMS, 2004

Os testes treponêmicos para uso no período neonatal mensuram IgM. São operacionalmente mais difíceis de serem realizados que os que mensuram IgG ou IgG +IgM (SALAZAR et al, 2000). Mesmo os que eliminam a IgG materna circulante possuem baixa sensibilidade, principalmente em RNs assintomáticos (STOLL, 1994; STOLL et al, 1993). Desta forma todos os testes treponêmicos, segundo as Diretrizes para o controle da SC de

2005, ainda permanecem com características insatisfatórias para serem aplicáveis como rotina no diagnóstico da sífilis congênita.

O FTA-ABS-IgM pode resultar em até 10% de resultados falso-positivos, devido a presença do fator reumatóide, que é a positivação do exame devido a produção de IgM fetal anti IgG materna. Falso-negativos podem ocorrer em 20-40% dos casos, pela inibição competitiva da IgM fetal pela IgG materna. O uso deste teste a partir de 18 meses de vida, quando os anticorpos IgG adquiridos passivamente da mãe já foram catabolizados, confirma o diagnóstico de SC (BRASIL, 2009).

O FTA-ABS 19S IgM é de alto custo e extrema dificuldade operacional, dificultando seu uso na prática clínica. Elimina o problema do fator reumatóide e da inibição competitiva, possuindo especificidade próxima a 100% e falso-positivos raros (CHHABRA et al, 1993; LARSEN; JOHNSON, 1998). É o único teste treponêmico reconhecido pelo CDC de Atlanta para o diagnóstico da doença no período neonatal (CENTERS FOR DISEASES CONTROL, 2009). Possui baixa sensibilidade, principalmente em assintomáticos. Segundo estudo de Stoll (1994), de 78 RNs de mães com RPR positivo e sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, 73% dos sintomáticos e apenas 2% dos assintomáticos tiveram FTA-ABS-IgM 19s positivo.

O EIA IgM (Captia Syphilis-M) e o Western Blot IgM também eliminam o problema do fator reumatóide e da inibição competitiva. Salazar et al em 2000, analisando 60 RNs cujas mães tiveram sífilis na gestação, encontraram Captia Syphilis-M positivo apenas nos filhos de mães inadequadamente tratadas (11,8% de 17 RNs). Stoll et al em 1993, encontraram Captia Syphilis-M positivo em 88% dos RNs sintomáticos e 3% dos assintomáticos.

Pesquisas evidenciaram que no período neonatal o Captia Syphilis-M é mais sensível que o FTA-ABS-IgM 19s e que o Western-blot IgM é mais sensível que ambos (STOLL, 1993; LARSEN; JOHNSON, 1998). Porém como todos têm baixa sensibilidade, principalmente em assintomáticos, são inábeis em detectar quais dos assintomáticos são realmente saudáveis (STOLL et al, 1993).

Sorologias que doseiem IgM no líquido são recomendadas em RNs com risco para SC assintomáticos e sem alterações de celularidade, proteína ou VDRL no líquido. (SÁNCHEZ et al, 1993; MICHELOW et al, 2002).

As alterações histopatológicas da placenta e do cordão umbilical não possuem frequência de ocorrência nem valores preditivos bem estabelecidos na literatura, pois os estudos são na maioria retrospectivos e com pequena amostragem (GUARNER et al, 2000;

SHEFFIELD et al, 2002^a). Segundo Sheffield et al, 2002a, o histopatológico da placenta e cordão aumenta a taxa de detecção da SC de 67% para 89% em nativos quando comparado aos exames de avaliação convencionais, sendo os achados significativamente relacionados com SC: funisite necrotizante, alargamento vilositário e vilite aguda. Funisite com perivasculite e alterações morfológicas no endotélio da veia umbilical são achados característicos de SC, segundo Riley et al, 1994. Estudos relatam funisite em 26,3-58% dos filhos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada (SCHWARTZ et al, 1995; QURESHI; JAQUES; REYES, 1993; GENEST et al, 1996; GUARNER et al, 2000), sendo funisite aguda sem necrose também relatada na rotura prematura das membranas amnióticas e em outras infecções bacterianas neonatais. A presença de espiroquetas em cordões com funisite necrotizante ocorre em 40-90% dos casos (GUARNER, 2000), e quanto mais intenso o processo inflamatório e mais freqüente a presença de necrose, mais habitualmente espiroquetas são evidenciadas nestes cordões. Achados histopatológicos compatíveis com SC em placenta e cordão umbilical fazem parte do quarto critério de caso de SC segundo o MS do Brasil. O maior problema no histopatológico é a necessidade de patologista para a sua realização, profissional nem sempre disponível em esferas mais básicas de assistência à saúde.

1.1.5 Definição de caso de sífilis na gestação e caso de SC:

Para fins de vigilância epidemiológica, o MS considera caso de sífilis em gestante: “toda gestante que durante o pré-natal apresente evidência clínica de sífilis e/ou sorologia não treponêmica reagente, com teste treponêmico positivo ou não realizado”. As Diretrizes p/o Controle da SC do MS, 2005 orientam que “o ideal para melhorar a qualidade dos serviços e a eficácia dos testes, é que seja realizado de rotina o teste confirmatório treponêmico a partir de todo teste não-treponêmico reagente na gestante”. A literatura refere 1 a 83,4% de falso-positivos em testes não treponêmicos (LARSEN; STEINER; RUDOLF, 1995; NANDWANI; EVANS, 1995, LAUTENSCHLAGER, 2006; GUZMAN et al, 1981; SALVO; FIGUEIROA, 1994; THAKAR et al, 1996). Barsanti et al em 1999, realizando VDRL e FTA-ABS em 1000 gestantes, obtiveram 24 VDRLs positivos e destes 22 com teste treponêmico positivo, concluindo não haver maior sensibilidade diagnóstica quando da utilização de testes treponêmicos na seleção de casos de sífilis materna e congênita. Já Cunha et al. em 1995, realizaram VDRL em 1028 gestantes, encontrando positividade em 60, das quais apenas 38 com FTA positivo, possuindo o VDRL um valor preditivo positivo para sífilis de apenas

63,3%. Navas et al em 2004, estudaram 1621 gestantes e obtiveram 27 com VDRL positivo, das quais 21 com TPHA positivo, concluindo a importância da realização de teste confirmatório.

Os critérios diagnósticos de SC brasileiros derivam dos iniciados pelo CDC de Atlanta em 1989, porém são mais amplos. De acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica do MS/2009, são quatro os critérios diagnósticos de SC para fins de vigilância epidemiológica (Figura 2):

- **Primeiro critério** – toda criança, ou aborto, ou natimorto de mãe com evidência clínica para sífilis e/ou com sorologia não treponêmica reagente para sífilis, com qualquer titulação, na ausência de teste confirmatório treponêmico, realizada no pré-natal ou no momento do parto ou curetagem, que não tenha sido tratada ou tenha recebido tratamento inadequado.
- **Segundo critério** – todo indivíduo com menos de 13 anos de idade com as seguintes evidências sorológicas: titulações ascendentes (testes não treponêmicos); e/ou testes não treponêmicos reagentes após 6 meses de idade (exceto em situação de seguimento terapêutico); e/ou testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade; e/ou títulos em teste não treponêmico maiores do que os da mãe.
- **Terceiro critério** – todo indivíduo com menos de 13 anos de idade, com teste não treponêmico reagente e evidência clínica e/ou líquórica e/ou radiológica de sífilis congênita.
- **Quarto critério** – toda situação de evidência de infecção pelo *T. pallidum* em placenta ou cordão umbilical e/ou amostra da lesão, biópsia ou necropsia de criança, aborto ou natimorto.

As indicações para tratamento da SC no Brasil, Segundo o Guia de Vigilância epidemiológica do MS/2009, são (Figura 2):

- Todas as crianças que se enquadrem no segundo e/ou terceiro e/ou quarto critérios;
- Todas as crianças que se enquadrem no primeiro critério e possuam alteração clínica e/ou VDRL positivo em qualquer titulação e/ou alteração radiológica e/ou alteração líquórica.

O tratamento preconizado para a SC dura 10 dias e geralmente é feito com a criança hospitalizada pela dificuldade na adesão ambulatorial. As perdas de acesso venoso periférico são constantes, dificultando ainda mais a realização de novos acessos, principalmente em

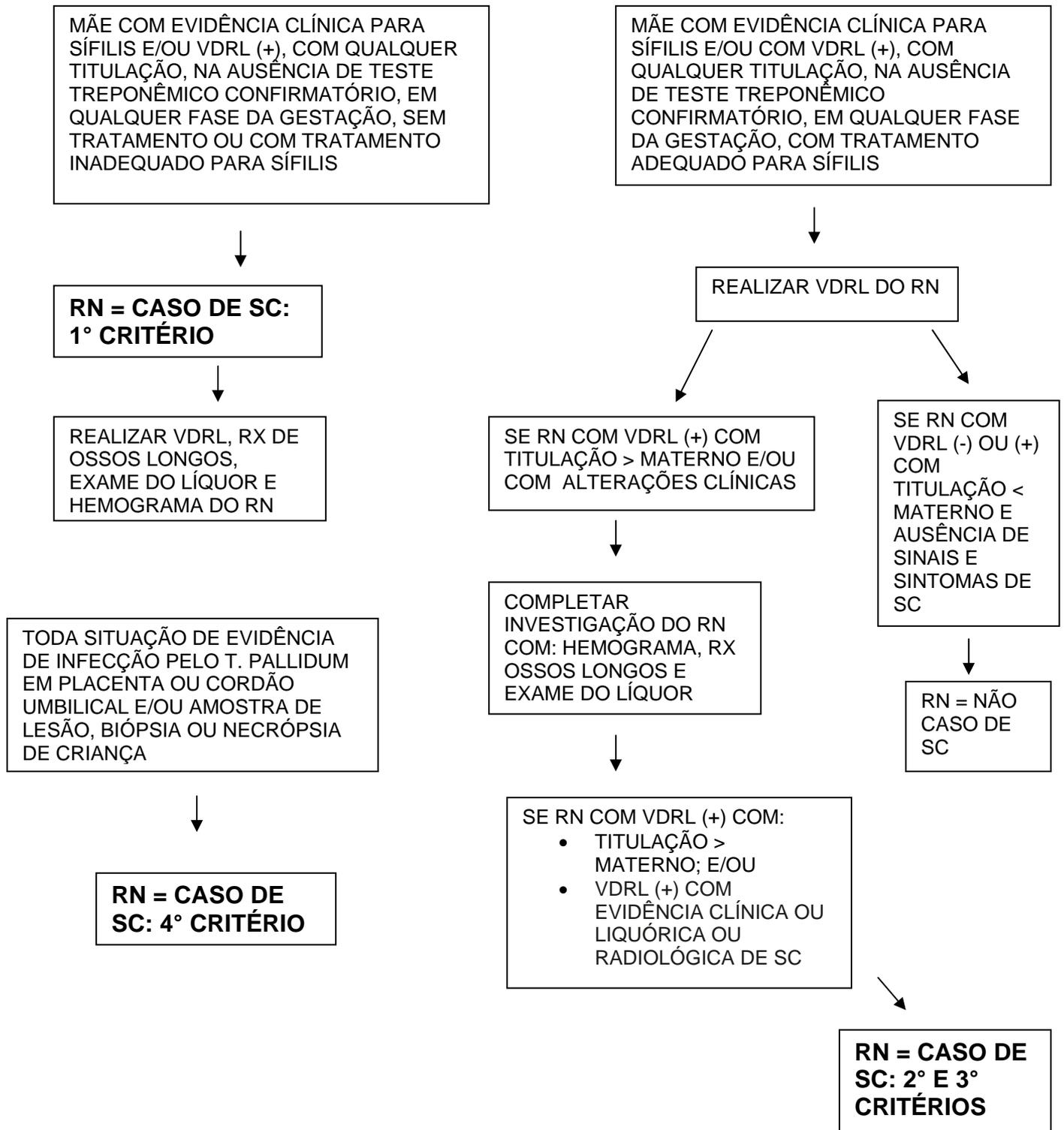
maternidades de baixo risco, onde a necessidade deste procedimento não é uma constante e a enfermagem carece de experiência. Existe ainda a questão emocional da mãe, com a angústia de ter seu filho internado e repetidamente puncionado, o sentimento de culpa pela doença do filho, os problemas conjugais que advém de um diagnóstico de uma doença sexualmente transmitida, e o problema social de ter uma mãe afastada de seu lar e muitas vezes de outros filhos para acompanhar o RN durante o internamento.

Os critérios diagnósticos de SC atualmente vigentes no Brasil foram modificados em 2005, mas na literatura consultada só se identificou um trabalho de validação dos mesmos, o: “Sífilis Congênita: Fatores de Risco em Gestantes Admitidas em Maternidades de Maceió e Região Metropolitana/AL e Avaliação dos Critérios Diagnósticos Adotados no Brasil” (PEDROSA, 2010); pesquisa na qual o presente estudo está inserido. A autora encontrou um baixo valor preditivo positivo dos critérios do MS; principalmente para o primeiro critério. Portanto, é possível que um grande número de crianças sadias estejam sendo classificadas como caso, sendo assim submetidas a exames invasivos e tratamento desnecessário.

A subjetividade na interpretação, a necessidade de seguimento rigoroso da técnica de realização, a baixa sensibilidade em algumas fases da sífilis e a possibilidade de falso-negativos na gestante e por efeito prozone dos testes não treponêmicos; além da diferença de “performance” entre os vários kits de VDRL comercializados no Brasil, podem estar levando a não identificação da doença na triagem das gestantes e conseqüentemente a não identificação de RNs de risco.

O presente estudo teve como objetivo verificar em uma série de casos de RNs com SC segundo os critérios do MS, que parâmetros poderiam discriminar melhor infectados de sadios. Foi inicialmente definido pelo estudo um critério padrão ouro para SC, e os RNs padrão ouro positivos (infectados) foram comparados com os padrão ouro negativos (sadios), verificando-se se haviam diferenças entre os dois grupos quanto à frequência de alterações clínicas nos neonatos e de alterações de exames complementares nestes e nas suas mães. Avaliou-se também a concordância entre o VDRL realizado pela rotina e pela pesquisa em cada mãe e RN participante do estudo

Figura 1: Fluxograma de investigação e definição de caso de sífilis congênita no Brasil.



Adaptado do Guia de Vigilância epidemiológica do MS, 2009, pg. 50 e 52

1.2 Hipótese

Em recém-nascidos com sífilis congênita, segundo os critérios do Ministério da Saúde, existe diferença entre os recém-nascidos com e sem diagnóstico definido por exames padrão ouro (FTA-ABS-IgM e histopatológico do cordão) quanto à frequência de alterações clínicas nos neonatos e de alterações de exames complementares nestes e nas suas mães.

1.3 Definição dos objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Nos recém-nascidos com sífilis congênita segundo os critérios do Ministério da Saúde, comparar aqueles com e sem diagnóstico definido por exames padrão ouro (FTA-ABS-IgM e histopatológico do cordão) quanto à frequência de alterações clínicas nos neonatos e de alterações de exames complementares nestes e nas suas mães.

1.3.2 Objetivos específicos

Nos recém-nascidos com sífilis congênita segundo os critérios do Ministério da Saúde, comparar entre os grupos com e sem diagnóstico definido pelo padrão ouro:

- A frequência de neonatos assintomáticos e sintomáticos, descrevendo as alterações encontradas: lesões cutâneo-mucosas, adenomegalias, prematuridade, sinais de retardo do crescimento intra-uterino, sintomas respiratórios, hepatoesplenomegalia, febre, icterícia, edemas, hemorragias e sinais de comprometimento ósseo e neurológico.
- A frequência de alterações nos exames complementares nos neonatos: VDRL, líquido, hemograma, Proteína C Reativa, provas de função hepática e radiografia de ossos longos.
- A frequência em que o VDRL do recém-nascido encontra-se com titulação superior a do materno.
- A frequência de recém-nascidos de mãe com sífilis confirmada (FTA-ABS positivas) à admissão na maternidade.
- A frequência de recém-nascidos de mães com VDRL falso-positivo (FTA-ABS negativas) com titulação menor que 1:8.

1.3.3 Objetivo secundário:

Em todas as mães e RNs do estudo, comparar o resultado do VDRL da rotina com o da pesquisa, avaliando a concordância entre eles.

2. DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo está inserido num projeto maior, o “Sífilis Congênita: Fatores de Risco em Gestantes Admitidas em Maternidades de Maceió e Região Metropolitana/AL e Avaliação dos Critérios Diagnósticos Adotados no Brasil”, da pesquisadora Prof^a. Dr^a. Linda Délia Pedrosa.

Trata-se de um estudo do tipo série de casos com um grupo de comparação. Apesar de ter uma estrutura semelhante a um estudo caso-controle, com um grupo de caso (SC segundo o MS com padrão ouro positivo) e um grupo controle (SC segundo os critérios do MS com padrão ouro negativo), não se encaixa totalmente neste desenho, pois não compara a frequência de exposição, e sim a frequência de alterações clínicas e de exames complementares relacionados com o diagnóstico de SC entre os dois grupos.

3. OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

3.1 População da pesquisa:

3.1.1 População alvo e local do estudo:

Recém-nascidos vivos com sífilis congênita segundo os critérios do MS, filhos de mães naturais e residentes em Alagoas e nascidos em maternidades públicas e privadas de Maceió e região metropolitana, no período de maio de 2007 a setembro de 2008.

No ano em que foi iniciada a coleta de dados pelo projeto mãe, Maceió contava com 11 maternidades em funcionamento, sendo três privadas (Maternidade São Sebastião, da União dos Médicos - UNIMED; Instituto da Mulher, da Santa Casa de Misericórdia de Maceió e Hospital Memorial Arthur Ramos), cinco privadas e conveniadas ao Sistema Único de Saúde - SUS (Maternidade Paulo Neto, Hospital Monte Cristo, Hospital São Rafael, Maternidade Nossa Senhora de Fátima e Maternidade Santo Antônio) e três públicas ligadas ao SUS (Maternidade Santa Mônica, ligada a Universidade Estadual de Ciências - UNCISAL; Maternidade Prof. Mariano Teixeira, do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - Universidade Federal de Alagoas - UFAL e Casa Maternal Denilma Bulhões, da rede municipal).

A região metropolitana abrange os municípios de Rio Largo, Setuba, Pilar, Santa Luzia do Norte, Coqueiro Seco, Marechal Deodoro, Barra de Santo Antônio, Paripueira e Messias. Apenas os municípios de Pilar, Rio Largo e Marechal Deodoro contavam com maternidades. Barra de Santo Antônio dispunha apenas de uma Casa Maternal que esteve inativa durante quase todo o período da coleta de dados. Quando havia atendimento na Casa Maternal, este era feito por parteiras locais sob supervisão de enfermeiras, pois não havia médicos.

A coleta de dados ocorreu entre maio de 2007 a setembro de 2008 em 10 das 11 maternidades públicas e privadas da cidade de Maceió e nas maternidades das cidades de Pilar, Marechal Deodoro, Rio Largo e Barra de Santo Antônio.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

RNs vivos, nascidos nas maternidades de Maceió e região metropolitana de Alagoas, de maio/2007 a setembro/2008 com:

1. Mãe residindo em Maceió ou região metropolitana de Alagoas há pelo menos 1 ano;

2. Mãe com VDRL da rotina à admissão na maternidade positivo com titulação $\geq 1:2$, não tratada ou com tratamento inadequado para sífilis na gestação.
3. RN com positividade em pelo menos um dos exames padrão ouro (histopatológico do cordão umbilical e/ou FTA-ABS-IgM no sangue) ou negatividade em ambos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

1. Mãe referir ou comprovar ser portadora de infecções e/ou doenças auto- imunes que possam positivar o VDRL, como: mononucleose, varicela, sarampo, caxumba, malária, brucelose, linfogranuloma venéreo, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, síndrome do anticorpo antifosfolípide, doença hepática crônica, hanseníase e infecção pelo HIV

DEFINIÇÃO DE TERMOS:

1. Tratamento adequado para sífilis na gestação segundo o MS:
 - Sífilis primária (cancro duro): penicilina benzatina: 2.400.000UI intra-muscular (IM) em dose única. Administrar metade da dose em cada glúteo.
 - Sífilis secundária e sífilis latente recente (com menos de um ano de evolução): penicilina benzatina: 2.400.000UI IM por semana. Administrar metade da dose em cada glúteo, repetindo uma semana depois. Dose total 4.800.000UI.
 - Sífilis terciária ou sífilis com mais de um ano de evolução ou de duração ignorada: penicilina benzatina: 2.400.000UI IM por semana. Administrar metade da dose em cada glúteo em 3 aplicações, com intervalo de uma semana entre cada aplicação. Dose total 7.200.000UI.
 - Tratamento adequado do parceiro: na sífilis primária o parceiro também deve ser tratado, com a mesma dose, independentemente de apresentar manifestação clínica ou laboratorial. Na secundária e terciária o tratamento do parceiro só deve ser feito após avaliação clínica e laboratorial, e só deverão ser tratados aqueles com sífilis confirmada.
2. Tratamento inadequado para sífilis na gestação segundo o MS:
 - Todo tratamento realizado com qualquer medicamento que não seja a penicilina OU
 - Tratamento incompleto, mesmo tendo sido feito com penicilina OU
 - Tratamento inadequado para a fase clínica da doença OU

- Instituição de tratamento dentro de um prazo de 30 dias anteriores ao parto OU
- Ausência de documentação de tratamento anterior OU
- Ausência de queda dos títulos (sorologia não treponêmica) após o tratamento adequado (falha terapêutica) OU
- Parceiro não tratado ou tratado inadequadamente ou quando a informação sobre o seu tratamento não está disponível.

3.1.2 Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra:

O presente estudo está inserido num maior, o “Sífilis Congênita: Fatores de Risco em Gestantes Admitidas em Maternidades de Maceió e Região Metropolitana/AL e Avaliação dos Critérios Diagnósticos Adotados no Brasil”. A partir da amostra obtida pelo estudo mãe para a fase da validação, foram selecionados os RNs do presente estudo, respeitando-se os critérios de exclusão e inclusão já mencionados.

Para a validação, o estudo-mãe realizou uma amostragem de conveniência e consecutiva, sendo seu tamanho calculado assumindo um valor preditivo positivo esperado de 64% (um erro aceitável de 10% e um nível de confiabilidade de 95%). Foi tomando como referência o estudo de Tikinova et al de 2003, que estimou o percentual de SC provável ou confirmada em filhos de mulheres com sífilis ativa. Estimou-se um número mínimo de 88 gestantes e seus conceptos com essa condição.

Os cálculos de ambos os estudos foram realizados através do programa EPI-INFO versão 6.04.

3.2 Definição das variáveis e coleta de dados:

3.2.1 Operacionalização e categorização das variáveis:

- **Padrão ouro positivo:** foi considerado grupo padrão ouro positivo (caso confirmado de SC) os RNs do estudo que apresentaram positividade em pelo menos um dos dois exames abaixo:
 1. **Exame histopatológico do cordão umbilical:** realizado com preparação de lâmina de cordão umbilical processada com histotecnologia convencional com coloração de rotina (hematoxilina-eosina) e observada ao microscópio óptico com

aumento de 400X. Foram pesquisadas funisite aguda ou crônica (infiltrado inflamatório perivascular, com ou sem necrose associada) e mudanças no endotélio da veia umbilical, por serem descritos como relacionados com infecção congênita pelo *Treponema pallidum* (GENEST et al, 1996; GUARNER et al, 2000; RILEY, 1994). Foi considerado infiltrado inflamatório a presença de leucócitos polimorfonucleares, linfócitos ou macrófagos. Foi considerado necrose a presença de debris de células eosinofílicas cercadas por inflamação. Foi considerado mudança no endotélio da veia umbilical a presença de alterações morfológicas do endotélio dos vasos umbilicais. Categorizado como positivo (uma ou mais destas alterações presentes) ou negativo (ausência de alterações no exame histopatológico do cordão).

2. FTA-ABS-IgM: realizado no soro do RN. Categorizado como positivo ou negativo.

- **Padrão ouro negativo:** foi considerado grupo padrão ouro negativo (caso não confirmado de SC) os RNs do estudo que apresentaram exame histopatológico do cordão umbilical normal e FTA-ABS-IgM negativo.
- **Evidência clínica de SC:** foi considerado como portador de evidência clínica de SC o RN que apresentou ao exame físico realizado nas primeiras 24 horas de vida por pediatra da pesquisa, ao menos um dos sinais e sintomas abaixo relacionados. Categorizada como presente ou ausente.
 - 1. Prematuridade:** foi considerado pré-termo todo neonato com idade gestacional (IG) < 37 semanas, avaliada pelos métodos de Capurro para os a termo ou New Ballard para os prematuros. Categorizada em prematuridade presente: IG < 37 semanas e prematuridade ausente: IG ≥37 semanas (anexo A).
 - 2. Retardo do crescimento intra-uterino (RCIU):** foi avaliado pelo peso de nascimento do RN em gramas em relação à IG, utilizando-se a Curva de Lubchenco. Categorizado como RCIU presente: RN pequeno para a idade gestacional (PIG) e RCIU ausente: RN adequado para a IG (AIG) ou grande para a IG (GIG) (anexo B).
 - 3. Lesões cutâneo-mucosas:** Caracterizadas de acordo com Sampaio (1998), em:
 - a) Pênfigo sífilítico – lesões bolhosas ou descamativas nas palmas das mãos e/ou pés;
 - b) Rágades ou fissuras - soluções de continuidade lineares ao redor de orifícios naturais;

- c) Sifilides maculosas – exantema maculo-papular não homogêneo, principalmente em tronco, palmas das mãos e plantas dos pés;
 - d) Sifilides papulosas – exantema papular principalmente ao nível das pregas anogenitais;
 - e) Sifilides pápulo-erosivas e pápulo-crostosas – pápulas eritematosas com áreas de erosão ou aparecimento de crostas, que evoluem geralmente nas pregas anogenitais, deixando à mostra fundo macerado e úmido quando rompem;
 - f) Condiloma plano – representa as sifilides do ponto de atrito. Categorizada como presente (ao menos um dos tipos de lesões descritas) ou ausente.
4. **Coriza sifilítica:** secreção nasal espessa sero-sanguinolenta. Categorizada como presente ou ausente.
 5. **Desconforto respiratório:** definido por dispnéia (tiragem intercostal e/ou subcostal e/ou xifoidea e/ou supra-esternal) ou taquipnéia (frequência respiratória acima de 60 incursões respiratórias por minuto) ou taquidispnéia (dispnéia com taquipnéia). Categorizado em presente ou ausente.
 6. **Obstrução nasal bilateral:** definida como a dificuldade de realizar respiração nasal, de forma mantida, de causa não traumática (como na causada por aspiração das vias aéreas superiores). Categorizada em presente ou ausente.
 7. **Hepatomegalia:** definida como aumento do tamanho do fígado além de 1-2 cm abaixo do rebordo costal direito. Categorizada em presente ou ausente.
 8. **Esplenomegalia:** definida como aumento do baço além de uma polpa digital abaixo do rebordo costal esquerdo. Categorizada em presente ou ausente.
 9. **Febre:** definida como temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ aferida por termômetro digital pelo médico ou corpo de enfermagem, sem relato de hiperaquecimento concomitante do ambiente (incubadora, excesso de roupas e cobertas ou berço aquecido). Categorizada em presente ou ausente.
 10. **Icterícia:** definida como coloração de amarelada a esverdeada da pele e mucosas. Categorizada em presente e ausente e descrita em níveis de intensidade de uma a quatro cruces e por Zonas de Kramer de I a V (anexo C).
 11. **Manifestações clínicas de lesões ósseas:** Definida pela presença de: “pseudoparalisia” (impotência motora de um ou mais membros) e/ou dor ao manuseio (comum durante as trocas de fraldas) e/ou “reflexo de moro assimétrico” (quando

estimulado o bebê realiza reflexo de abraço unilateral) e/ou irritabilidade intensa. Categorizada como presente ou ausente.

12. **Adenomegalia generalizada:** definida por aumento de volume dos linfonodos periféricos. Categorizada como presente ou ausente.
 13. **Hemorragia:** definida como perda sanguínea anormal em qualquer sítio, sem causa aparente (trauma ou lesão que a justifique). Categorizada como presente ou ausente.
 14. **Edemas:** definido como infiltração do tecido celular subcutâneo e/ou acúmulo de líquido em cavidade abdominal. Classificado em edema localizado (restrito a apenas uma área, como extremidades e parede abdominal), generalizado ou hidropsia (edema generalizado acompanhado de ascite e palidez). Categorizado como presente ou ausente.
 15. **Sinal de comprometimento neurológico:** definido pela ocorrência de convulsões (movimentos anormais, em geral focais: movimento de pedalar e/ou movimentos mastigatórios e/ou desvio de olhar e/ou olhar fixo e/ou nistagmo e/ou movimentos ritmados dimidiados ou focais) e/ou abaulamento de fontanela anterior e/ou irritabilidade e/ou hipoatividade. Categorizado como presente (ao menos um dos sinais e sintomas descritos) ou ausente.
- **Evidência laboratorial de SC:** foi considerado portador de evidência laboratorial de SC, o RN que apresentou ao menos um dos exames abaixo alterado. Categorizada como evidência laboratorial presente ou ausente.
 1. **Leucograma com contagem de plaquetas:** foi considerado leucograma infeccioso a presença de escore de rodwell ≥ 3 . Categorizado como leucograma infeccioso ou não infeccioso (anexo D).
 2. **Anemia:** foi considerado anemia presente quando o hematócrito foi $< 35\%$. Categorizada como anemia presente ou ausente.
 3. **Proteína C reativa:** foi considerado valor normal $\leq 6\text{mg/dl}$. Categorizada como normal ou alterada (anexo E).
 4. **Bilirrubinas:** foram consideradas alteradas quando a bilirrubina total (BT) e/ou direta (BD) apresentou valores acima dos de referência para a idade. Categorizada como bilirrubinas alteradas ou normais (anexo E).

| VARIÁVEL | VALORES DE REFERÊNCIA | |
|-------------------------|--|---------|
| | RN Pré-termo | |
| | RN Termo | |
| | 1-2 dv* | 1-2 dv* |
| Bilirrubina total (BT) | <12mg/dl | <8mg/dl |
| Bilirrubina direta (BD) | <2mg/dl desde que represente menos que 15% da BT | |

dv*: dias de vida

- 5. Transaminases:** foram consideradas alteradas quando pelo menos uma das transaminases apresentou valores acima dos de referência. Categorizada como transaminases alteradas ou normais (anexo E)

| VARIÁVEL | VALORES DE REFERÊNCIA | | | |
|-----------|-----------------------|---------|----------|---------|
| | RN Pré-termo | | RN Termo | |
| | 0-1dv* | 1-2 dv* | 0-1dv* | 1-2 dv* |
| TGO (AST) | 20-65 UI/l | | | |
| TGP (ALT) | 1-25 UI/l | | | |

dv*: dias de vida

- 6. Gama GT:** foi considerada alterada quando apresentou valor acima do normal. Valores normais: entre 12 e 271 UI/l. Categorizada como normal ou alterada (anexo E).
- **Evidência Liquórica de SC:** foi considerado exame do líquido compatível com SC quando o mesmo apresentou VDRL positivo e/ou contagem de leucócitos $>25/mm^3$ com dosagem de proteína $>150mg/dl$. Categorizada como presente ou ausente.

- **Evidência radiológica de SC:** foi considerada evidência radiológica de SC quando RN apresentou na radiografia de ossos longos uma ou mais das alterações abaixo. Categorizada como evidência radiológica presente ou ausente.
 1. Diafísite produtiva: espessamento cortical da diáfise dos ossos longos, com aspecto estratificado;
 2. Metafísite: imagens de rarefação óssea nas metáfises, acometendo principalmente a tíbia, onde se instala na borda interna da extremidade superior (Sinal de Wimberg);
 3. Diafísite obstrutiva: imagens de rarefação óssea espalhadas pela diáfise;
 4. Periostite: espessamento do perióstio dos ossos longos;
 5. Alargamento das extremidades ósseas mais rarefação.
 6. Processos cicatriciais ósseos, quando RN só realizou a radiografia após tratamento.
- **Evidência Sorológica de SC:** foi considerada evidência sorológica de SC quando o RN apresentou VDRL no soro realizado pela rotina e/ou pela pesquisa positivo. Categorizada como presente ou ausente.
- **RN com VDRL com titulação superior a do materno:** Para melhor padronização (mesmo laboratório e mesmo kit) foram comparados os VDRLs do RN e de sua mãe realizados pela pesquisa. Categorizada como presente (RN com VDRL com titulação superior a do materno) ou ausente (RN com VDRL negativo ou com titulação inferior ao do materno).
- **RN de mãe com sífilis confirmada (FTA-ABS materno positivo à admissão na maternidade):** foi considerada como mãe com sífilis confirmada as que apresentaram FTA-ABS positivo à admissão na maternidade e mãe com sífilis não confirmada ou VDRL falso-positivas as que apresentaram FTA-ABS negativo admissão na maternidade. Categorizada como presente (RN de mãe com sífilis confirmada) ou ausente (RN de mãe com sífilis não confirmada)
- **RN de mãe com VDRL falso-positivo com titulação menor que 1:8:** foi considerada como portadora de VDRL falso-positivo com titulação menor que 1:8, toda mãe FTA-ABS negativa cujos dois VDRLs realizados (o da rotina e o da pesquisa) foram menores que 1:8. Categorizada como presente (RN de mãe com VDRL falso-positivo menor que 1:8) ou ausente (RN de mãe com VDRL falso-positivo \geq 1:8 ou RN de mãe com sífilis confirmada).
- **Concordância entre os VDRLs realizados no soro dos RNs:** foi analisada a concordância entre o VDRL realizado na rotina e o realizado pela pesquisa. Foi observada

inicialmente a concordância na reatividade do exame, e entre os pares de VDRLs concordantes em positividade, foi avaliada também a concordância entre as suas titulações. As concordâncias foram analisadas pelo kappa. Para avaliar a concordância entre as titulações, estas foram agrupadas em 5 categorias: $\leq 1:4$, 1:8, 1:16, 1:32 e $>1:32$. Foram utilizados os parâmetros sugeridos por Landis & Koch (1977) para interpretar os valores de Kappa obtidos (anexo F).

- **Concordância entre os VDRLs realizados no soro das mães:** foi avaliada a concordância entre o VDRL realizado na rotina e o realizado pela pesquisa. Não foi possível avaliar a concordância na reatividade dos exames, pois todos os VDRLs da rotina eram positivos (critério de inclusão). Foi avaliada apenas a concordância entre as titulações dos pares de VDRLs concordantes em positividade através do kappa. As titulações obtidas foram agrupadas em 5 categorias: $\leq 1:4$, 1:8, 1:16, 1:32 e $>1:32$. Utilizaram-se os parâmetros sugeridos por Landis & Koch (1977) para interpretar a estatística de Kappa (anexo F).

3.2.2 Métodos de coleta e processamento dos dados:

A coleta de dados iniciou-se após qualificação na pós-graduação em medicina tropical-UFPE e liberação pelo comitê de ética da UNICISAL do projeto mãe (apêndice A). Este obteve financiamento do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FAPEAL (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas) e MS/DST/AIDS (Ministério da Saúde/ Doenças Sexualmente Transmissíveis/ síndrome da Imunodeficiência Adquirida). Foram realizadas reuniões com os gestores de saúde responsáveis pelos estabelecimentos onde se daria a coleta para apresentação do projeto e autorização para a sua realização.

A coleta iniciou-se em 13 de maio de 2007 e estendeu-se até 30 de setembro de 2008. Inicialmente foi elaborado um Manual Operacional, escolhida e treinada a equipe de pesquisadores de campo e pediatras participantes, e realizado um piloto em apenas 4 das maternidades participantes, em Maceió. A equipe de pesquisa se reunia quinzenalmente nos primeiros 2 meses de coleta e depois mensalmente, recebendo supervisão constante. Os contatos telefônicos da pesquisadora Dra. Linda Délia Pedrosa com a equipe eram diários.

Depois do piloto, ficou definida a ampliação da área de coleta para as cidades da região metropolitana. Em cada unidade hospitalar foram sensibilizados os obstetras através de

reuniões, distribuição de folders e afixação de cartazes explicativos, para que procedessem as solicitações sistemáticas do VDRL e teste rápido para HIV realizados rotineiramente em todas as gestantes admitidas na unidade, e que aguardassem os resultados dos exames para liberarem as altas, como preconiza o MS. Os VDRLs da rotina foram realizados nos laboratórios de referência de cada serviço e na impossibilidade, foram oferecidos pela pesquisa e realizados no laboratório da maternidade Santa Mônica-UNICISAL.

Em cada maternidade um pesquisador de campo, geralmente um funcionário da própria instituição, prioritariamente enfermeira diarista ou auxiliar de enfermagem, ficou responsável por:

1. Confirmar diariamente a coleta e envio do sangue materno para realização dos VDRLs da rotina, receber estes resultados e informar ao pediatra responsável pela pesquisa naquela unidade dos resultados positivos.
2. Convidar as mães com VDRL da rotina positivo para participarem do estudo juntamente com os seus neonatos, obtendo das que aceitassem a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice B). As mães participantes coletavam uma nova amostra de sangue. Esta era enviada ao laboratório da UNIMED de Maceió, onde era centrifugada para obtenção do soro, que era posteriormente enviado ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) / UFPE para a realização do FTA-ABS e do VDRL da pesquisa.
3. Assegurar a coleta de amostra de cordão umbilical de todos os partos ocorridos no hospital. Estes cordões eram armazenados até o recebimento do resultado do VDRL materno da rotina. Se VDRL positivo, após assinatura do TCLE, a amostra de cordão era encaminhada ao Departamento de patologia da ECMAL/UNCISAL (Escola de Ciências Médicas de Alagoas – da Universidade de Ciências Médicas de Alagoas) para o estudo histopatológico da pesquisa.

As pediatras da pesquisa, após serem avisadas pelos pesquisadores de campo das mães com VDRL da rotina positivos participantes do estudo, aplicavam a estas o questionário do estudo, realizavam nos RNs: exame físico completo nas primeiras 24 horas de vida e coleta de sangue e líquido para os exames laboratoriais e solicitavam a radiografia de ossos longos destes neonatos.

As amostras de sangue e líquido dos RNs eram encaminhadas ao laboratório da UNIMED de Maceió. A análise do líquido era realizada neste laboratório. A amostra sanguínea era dividida em 2 alíquotas: uma para realização de VDRL da rotina, hemograma, proteína C

reativa, transaminases, gama GT e bilirrubinas no laboratório da UNIMED; e a outra era centrifugada para obtenção de soro que era posteriormente encaminhado ao LIKA/UFPE para a realização do VDRL e do FTA-ABS-IgM da pesquisa.

As radiografias de ossos longos foram realizadas nas maternidades do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Maternidade Escola Santa Mônica e Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital da Unimed de Maceió. Como muitas das maternidades do estudo não realizavam radiografia, vários RNs só foram realizá-la após a alta e muitos não foram realizá-la.

O fluxograma da pesquisa é apresentado na figura 3.

As crianças com indicação de tratamento de acordo com os critérios do MS e sem condições de serem transferidas foram tratadas na própria unidade onde nasceram. Os clinicamente estáveis foram transferidos para o Setor de Pediatria do Hospital José Carneiro, referência para o tratamento de Sífilis Congênita na capital, onde foram acompanhados em regime de alojamento conjunto pela equipe de médicos plantonistas e tiveram alta após a conclusão do tratamento clínico.

Foi utilizado o programa Epi-info 6.04 para formação do banco de dados e análise. Os dados foram digitados em dupla entrada e validados. A comparação entre as frequências de alterações clínicas e de alterações de exames complementares entre os grupos padrão ouro positivo e negativo foi feita pelo χ^2 ou Teste de Fisher, considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

3.2.3 Qualidade dos instrumentos de medida:

O questionário de pesquisa aplicado foi elaborado de forma padronizada e os responsáveis pela coleta foram treinados pela coordenadora do estudo e por um psicólogo na melhor forma de abordar questões de foro íntimo e de coletar dados relativos ao pré-natal e gestação. O questionário foi testado previamente no estudo piloto, sendo feitos os ajustes necessários.

Os pediatras se reuniram com a coordenadora do estudo para padronização da técnica de exame físico e coleta de sangue e líquido. O estudo piloto serviu para avaliar as padronizações, detectar falhas e corrigi-las em tempo hábil.

Os VDRLs maternos da rotina foram realizados nos laboratórios de referência de cada serviço e na impossibilidade, foram oferecidos pela pesquisa e realizados no laboratório da

maternidade Santa Mônica-UNICISAL, conforme rotina de cada instituição. O teste rápido para HIV foi feito pela equipe de saúde responsável pela realização rotineira deste, em cada maternidade, conforme orientação do fabricante.

O FTA-ABS da mãe e o FTA-ABS-IgM do RN foram introduzidos pela pesquisa e realizados no LIKA por dois profissionais habilitados. O FTA-ABS tem sensibilidade 70-100% e especificidade de 94-100%. O FTA-ABS-IgM pode resultar em 10% de falso-positivos e 20-40% de falso-negativos.

O exame histopatológico do cordão umbilical também foi introduzido pela pesquisa, sendo descrito pela literatura a presença de funisite em 26,3-52% dos filhos de mães com sífilis sem tratamento ou com tratamento inadequado. Alterações na morfologia do endotélio da veia umbilical também estão associadas com SC. Todas as lâminas foram lidas e revisadas por um único patologista.

Os exames de sangue e líquido dos RNs foram realizados no laboratório da UNIMED de Maceió, por dois profissionais habilitados, a fim de padronizar ao máximo os resultados obtidos. O hemograma, o VDRL e a análise do líquido fazem parte da rotina de investigação do MS para os RNs de risco para SC. A prot C reativa e os exames de avaliação da função hepática foram introduzidos pela pesquisa.

As radiografias de ossos longos fazem parte da rotina do MS para os RNs de risco para SC. Foram realizadas por técnicos plantonistas e avaliadas por um único radiologista a fim de padronizar melhor os resultados.

3.2.4 Padronização das técnicas:

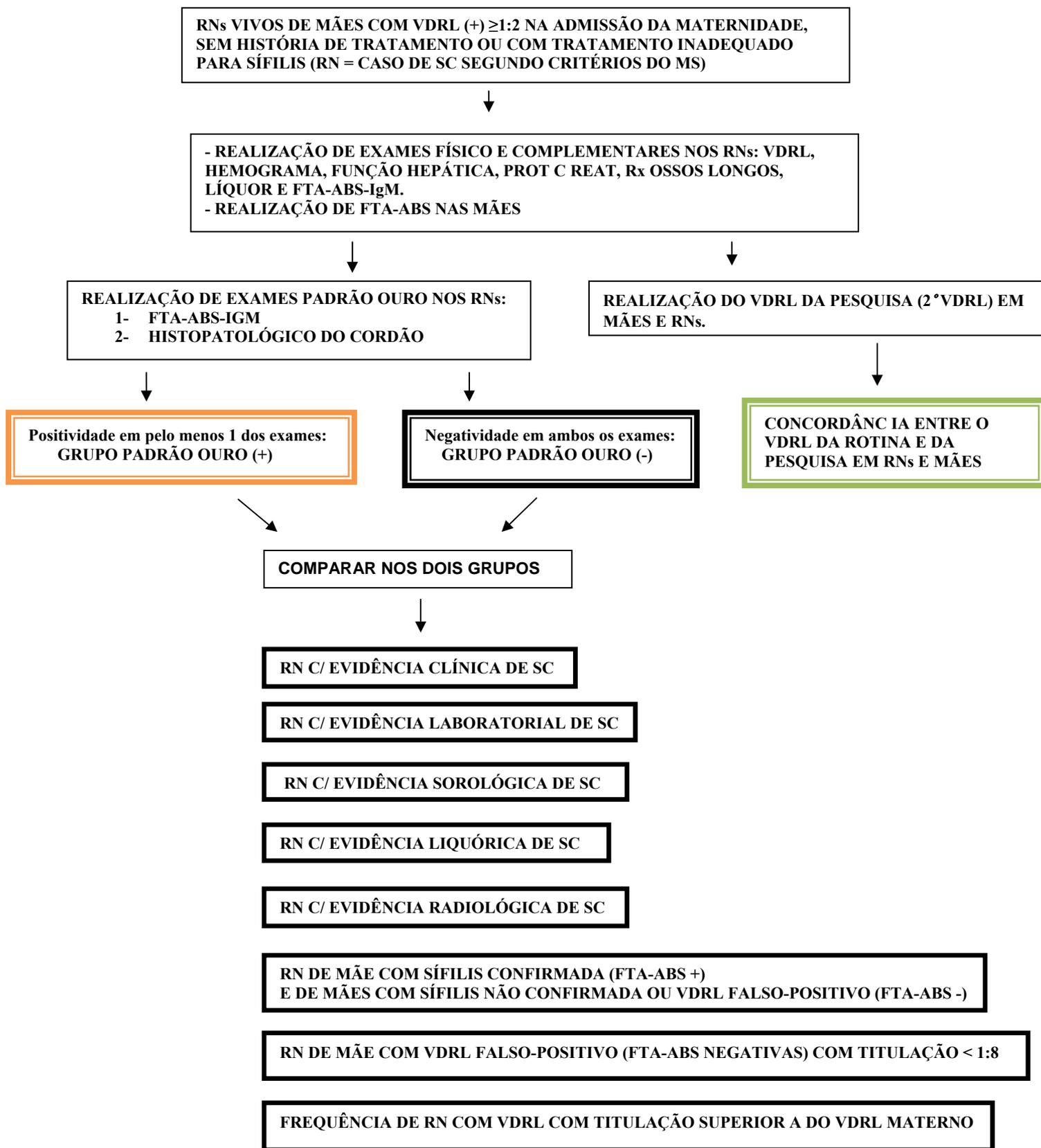
- **Questionário da pesquisa:** composto por dados: de identificação, sócio-demográficos, comportamentais, da gestação atual e antecedentes obstétricos, da assistência pré-natal e de sífilis durante a gestação. Estes eram preenchidos pelo pediatra da pesquisa com perguntas à mãe e consulta ao cartão de pré-natal e/ou prontuário obstétrico. Os dados referentes aos exames das mães e RNs realizados durante o internamento eram posteriormente preenchidos pelos pediatras e/ou coordenadora da pesquisa. Para o presente estudo utilizou-se parte deste questionário (apêndice C: questionário completo).
- **Teste rápido para HIV:** realizado com uma gota de sangue total ou soro em reagente de fita. É um método imunocromatográfico que muda de cor quando positivo.

- **Exame físico:** a idade gestacional foi avaliada pelo método de Capurro (1978) para os neonatos à termo e *New Ballard* (1991) para os prematuros, sendo dada em semanas completas e dias. O exame físico detalhado foi padronizado e realizado nas primeiras 24 h de vida, com o RN despido e desperto. Os RNs foram pesados em balança neonatal calibrada rotineiramente de acordo com as orientações do fabricante, sendo aferido pelo pediatra ou enfermagem até 2 horas de vida. As demais medidas antropométricas foram aferidas com fita métrica e antropômetro pelo pediatra ou corpo de enfermagem nas primeiras 24 h de vida.
- **Exames complementares:** foram coletados 3 ml de sangue venoso periférico de todos os RNs participantes da pesquisa após 24h de vida, em tubo apropriado. Este era enviado sob refrigeração ao laboratório da UNIMED de Maceió, onde era dividido em 2 alíquotas. Uma para realização no referido laboratório de VDRL, hemograma, proteína C reativa (Diagnóstica – Human), bilirrubinas, transaminases e GGT. Foram seguidas as orientações metodológicas recomendadas pelos fabricantes dos kits utilizados rotineiramente.
- **Métodos imunológicos:** a segunda alíquota de sangue dos RNs e os 3 ml de sangue venoso periférico coletado das mães (segunda amostra de sangue materno) eram enviados em tubo apropriado e sob refrigeração ao laboratório da UNIMED de Maceió, onde eram centrifugados e o soro obtido congelado a -20°C e posteriormente enviado LIKA / UFPE para a realização das sorologias da pesquisa: FTA-ABS-IgM nos RNs, FTA-ABS nas mães e VDRL em ambos. Para realização do FTA-ABS e do FTA-ABS-IgM foi utilizado o kit da bioMérieux segundo instruções do fabricante.
 1. **VDRL:** é um teste não treponêmico que utiliza antígeno não particulado. Necessita de centrífuga para obtenção do soro (não pode ser realizado em sangue total), de refrigeração para armazenamento do kit e de um agitador para homogeneizar o reagente com o diluente. A reação positiva se dá pela floculação na leitura microscópica. Utilizou-se 1 ml de soro para tal exame.
 2. **FTA-ABS-IgM:** é um teste treponêmico que utiliza anti-gamaglobulina IgM humana marcada com fluoresceína, que em contato com soro que contenha Acs da fase aguda anti-treponema, produz reação de floculação visível ao microscópio. Utilizou-se 1 ml de soro do RN para este exame.
 3. **FTA-ABS:** é um teste treponêmico que utiliza anti-gamaglobulina humana marcada com fluoresceína, que quando em contato com soro que contenha Acs anti-treponema,

produz reação de floculação visível ao microscópio. Utilizou-se 2 ml de soro da mãe para este exame.

- **Radiografia simples de ossos longos** – radiografia simples em AP abrangendo membros superiores e inferiores (tíbia, fêmur e úmero) conforme técnica padronizada.
- **Exame histopatológico do cordão umbilical:** as amostras de cordão foram acondicionadas em formol a 10% tamponado logo após o parto. Destas, foi colhido um fragmento para processamento do bloco de parafina. As lâminas foram confeccionadas com histotecnologia tradicional, com cortes de 3 μ , coradas com hematoxilina-eosina e lidas em microscópio óptico com aumento de 400 X. Os seguintes parâmetros foram avaliados: funiculite aguda ou crônica (caracterizada por infiltrado inflamatório com leucócitos polimorfonucleares, linfócitos ou macrófagos) e alterações do endotélio da veia umbilical.

Figura 2: fluxograma da pesquisa:



4. ARTIGO

SÍFILIS CONGÊNITA SEGUNDO CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS NO BRASIL: COMPARAÇÃO ENTRE RECÉM-NASCIDOS COM E SEM DIAGNÓSTICO DEFINIDO POR EXAMES PADRÃO OURO

CONGENITAL SYPHILIS BASED ON DIAGNOSTIC CRITERIA USED IN BRAZIL: COMPARISON OF NEWBORNS WITH AND WITHOUT DIAGNOSIS DEFINED BY GOLD STANDARD EXAMS

Luciana Maria Delgado Romaguera^I, M.D; Linda Délia de Oliveira Pedrosa^{II}, M.D, Ph.D; Elizabeth Malageño de Santana^{III} M.D, Ph.D; Ricardo Arraes de Alencar Ximenes^{IV}, M.D., Ph.D.

Resumo

Objetivos: Estudar recém-nascidos com sífilis congênita (SC) segundo critérios diagnósticos no Brasil, dividindo-os em grupo padrão ouro positivo (GPO+) e negativo (GPO-) conforme resultado do histopatológico do cordão e FTA-ABS-IgM. Comparar nos grupos a frequência de alterações clínicas e laboratoriais relacionadas com SC que possam ser utilizadas para aumentar a especificidade diagnóstica da doença. Avaliar a concordância entre os VDRLs realizados na rotina e na pesquisa.

Métodos: Série de Casos com grupo de comparação. Incluíram-se recém-nascidos admitidos em maternidades de Maceió e região metropolitana de maio/2007 a setembro/2008 de mães com VDRL \geq 1:2 à admissão, sem tratamento ou com tratamento inadequado para sífilis. Os recém-nascidos foram divididos em GPO+ (positividade no histopatológico do cordão e/ou FTA-ABS-IgM) e GPO- (negatividade em ambos os exames). Excluíram-se recém-nascidos de mães com doenças que podiam positivar o VDRL. A comparação entre os grupos foi realizada pelo χ^2 ou Fisher e a concordância entre os VDRLs da rotina e da pesquisa pelo kappa.

Resultados: Selecionaram-se 159 recém-nascidos: 68 no GPO+ e 91 no GPO-. Evidência de SC também ocorreu no GPO-. Houve diferença significativa no GPO+ na ocorrência de evidência sorológica de SC no RN (VDRL+) e de RN de mãe com sífilis confirmada (FTA-ABS+). A concordância entre os VDRLs da rotina e da pesquisa variou de discreta a regular.

Conclusões: A ocorrência de situações de evidência de SC no GPO- sugere que o aumento da sensibilidade com a realização do FTA-ABS-IgM e do Histopatológico do cordão foi insuficiente para eliminar a ocorrência de SC no GPO-. A elevada frequência de recém-nascidos de mãe FTA-ABS+ no GPO+ sugere que a realização de teste confirmatório materno aumenta a especificidade diagnóstica da SC. A baixa concordância entre o VDRL da rotina e da pesquisa sugere uma baixa reprodutibilidade deste, limitando seu desempenho como triagem para sífilis.

Descritores: Sífilis, Gravidez, Sífilis materna, Sífilis congênita.

^IServiço de Neonatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

^{II}Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas, Brasil

^{III}Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

^{IV}Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Correspondência: Luciana Maria Delgado Romaguera.

Unidade Neonatal de Terapia Intensiva e Cuidados Intermediários do Hospital das Clínicas - UFPE

Av. Prof. Moraes Rêgo, S/N, Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil. CEP: 50670-420.

Email: luromaguera@hotmail.com

Abstract

Objectives: To study newborns with congenital syphilis (CS) according the criteria used in Brazil, dividing them in gold standard positive and negative groups (GSPG and GSNG) according to umbilical cord histopathology and FTA-ABS-IgM results. To compare in these groups the frequency of clinical and laboratory abnormalities related to CS that can be use to improve the specificity of the CS diagnosis. To weigh the agreement between to VDRLs realized in routine and in study.

Methods: Case series with comparison group. Included newborns admitted to maternities in Maceió and metropolitan area between May 2007 and September 2008, whose mothers with a positive VDRL \geq 1:2 in admission and history of inadequate or non-treatment for syphilis. The newborns were divided in: GSPG (umbilical cord histopathology and/or FTA-ABS-IgM positive) and GSNG (both exams negative). Newborns of mothers with conditions that can lead to a positive VDRL were excluded. The comparison between the two groups was made with χ^2 or Fisher test and the agreement between routine and study VDRL with Kappa.

Results: 159 newborns were selected: 68 in the GSPG and 91 in the GSNG. There was evidence of CS in the GSNG too. A significant statistical difference was found in GSPG in the frequency of serological evidence of CS in the newborns (VDRL+) and in the newborns of mothers with confirmed syphilis (FTA-ABS+). Agreement between routine and study VDRL ranged from slight to fair.

Conclusions: The occurrence of situations evidencing CS in the GSNG suggests that the enhancement of sensitivity with the umbilical cord histopathology and FTA-ABS-IgM was insufficient to eliminate the occurrence of CS in GSNG. The high frequency of newborns of mothers with FTA-ABS+ in the GSPG suggests that the maternal confirmatory test can improve the specificity of the diagnosis of CS. The low agreement between routine and study VDRL suggest a low degree of reproducibility, thereby limiting the performance of this test as a screening for syphilis

Descriptors: Syphilis, Pregnancy, Maternal Syphilis, Congenital Syphilis

Introdução

A sífilis congênita (SC) é uma doença grave que em até 50% dos casos pode causar óbito ou prematuridade no concepto¹⁻³. Cerca de 30-60% dos recém-nascidos infectados são assintomáticos⁴ e muitos dos sintomáticos apresentam quadros discretos e inespecíficos. Além disso, não existe um exame complementar único com alta sensibilidade para diagnóstico nos neonatos⁵, principalmente em assintomáticos, sendo imprescindível o diagnóstico materno para definir a investigação clínica e conduta terapêutica no recém-nascido. Devido a uma maior incidência da doença em áreas pobres, métodos diagnósticos com menores custos e maior facilidade na execução e leitura podem contribuir para um maior êxito no controle da SC.

Com a finalidade de alcançar todos os casos de SC e facilitar operacionalmente o diagnóstico da doença, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) implantou critérios definidores de caso baseados na situação clínico-epidemiológica e laboratorial do binômio mãe-neonato, com “alta sensibilidade”, porém baixa especificidade. É considerado sífilis na gestação a presença de VDRL positivo com qualquer titulação, mesmo na ausência de história clínica e

teste confirmatório^{6,7}. Porém este exame é susceptível a falhas na execução e leitura, tem sensibilidade variando de 37 a 100% a depender da fase da sífilis^{6,8,9,10}, falso-positivos em 1 a 83,4% dos casos^{11,8,12,13,14} e falso-negativos por efeito prozone em até 2% dos casos¹¹. Portanto é possível que mães sadias e seus recém-nascidos estejam sendo considerados infectados e que mães infectadas e seus recém-nascidos não estejam sendo identificados.

O presente estudo teve como objetivos verificar recém-nascidos com SC segundo os critérios diagnósticos no Brasil, dividindo-os em grupo padrão ouro positivo e negativo de acordo com resultado do histopatológico do cordão e do FTA-ABS-IgM; comparando nos dois grupos a frequência de alterações clínicas e laboratoriais relacionadas com SC que possam ser utilizadas para aumentar a especificidade do diagnóstico da doença e verificar também a concordância entre os VDRLs realizados na rotina e na pesquisa, estabelecendo a reprodutibilidade deste teste.

Metodologia

Este estudo está inserido em um maior, o “Sífilis Congênita: Fatores de Risco em Gestantes Admitidas em Maternidades de Maceió e Região Metropolitana/AL e Avaliação dos Critérios Diagnósticos Adotados no Brasil”.

Como não há um exame único com alta sensibilidade para o diagnóstico da sífilis no período neonatal, para aumentar a sensibilidade diagnóstica do critério padrão ouro definido pela pesquisa, este foi composto pela realização do FTA-ABS-IgM e do histopatológico do cordão umbilical nos recém-nascidos. Os recém-nascidos padrão ouro positivo ou “infectados” (FTA-ABS-IgM positivo e/ou histopatológico do cordão umbilical alterado) foram comparados com os padrão ouro negativo ou “sadios” (FTA-ABS-IgM negativo e histopatológico do cordão umbilical normal) quanto a frequência de evidência clínica, laboratorial, radiológica e líquórica de SC; frequência de recém-nascidos com VDRL com titulação > VDRL materno, de recém-nascidos de mãe com sífilis confirmada e de recém-nascidos de mãe com VDRL falso-positivo com baixo título. Trata-se portanto de uma Série de Casos com grupo de comparação, com estrutura semelhante a um caso-controle, porém não compara entre os dois grupos frequência de exposição, e sim de alterações clínicas e de exames complementares.

Durante o período de coleta os obstetras solicitavam o VDRL da rotina e o teste rápido para HIV das mães e obtinham amostra de cordão de todos os partos. O VDRL e o teste rápido para HIV foram realizados nos laboratórios de referência de cada serviço ou foram oferecidos pela pesquisa e realizados no laboratório da maternidade Santa Mônica-UNCISAL (Universidade de Ciências Médicas de Alagoas).

As mães selecionadas eram convidadas a participar do estudo, providenciando-se destas uma segunda amostra de sangue para a realização dos exames no LIKA/UFPE (Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami / Universidade Federal de Pernambuco). As amostras de cordão eram armazenadas em formol a 10% e no caso de VDRL materno positivo, eram encaminhadas ao Departamento de patologia da ECMAL/UNCISAL (Escola de Ciências Médicas de Alagoas) para confecção dos blocos de parafina e lâminas com histotecnologia convencional e coloração de hematoxilina-eosina. As lâminas foram lidas por dois patologistas em microscópio óptico com aumento de 400X, avaliando-se a presença de funisite aguda ou crônica e mudanças na morfologia do endotélio da veia umbilical.

Foram incluídos no estudo recém-nascidos vivos de mães admitidas para parto em maternidades de Maceió e região metropolitana/AL, de maio/2007 a setembro/2008 com: mãe residindo em Maceió ou região metropolitana há pelo menos um ano; mãe com VDRL positivo $\geq 1:2$ à admissão na maternidade, sem tratamento ou com tratamento inadequado para sífilis; recém-nascido com positividade em pelo menos um dos exames padrão ouro ou negatividade em ambos.

Foram excluídos do estudo recém-nascidos de mães que referissem ou comprovassem serem portadoras de situações outras que possam positivar o VDRL, como: mononucleose, varicela, sarampo, caxumba, malária, brucelose, linfogranuloma venéreo, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, síndrome do anticorpo antifosfolípide, doença hepática crônica, hanseníase e infecção pelo HIV.

As pediatras da pesquisa aplicavam o questionário do estudo às mães e realizavam nos recém-nascidos exame físico completo padronizado nas primeiras 24 h de vida, coleta de sangue e líquido para exames e solicitação da radiografia de ossos longos.

As amostras de sangue e LCR dos recém-nascidos e a segunda amostra de sangue das mães eram encaminhadas ao laboratório da UNIMED (União dos Médicos) de Maceió. As amostras sanguíneas dos recém-nascidos eram divididas em 2 alíquotas: uma para realização do VDRL da rotina, hemograma, proteína C reativa e função hepática no laboratório da UNIMED de Maceió e outra para centrifugação e obtenção de soro, que era congelado a -

20°C e encaminhado ao LIKA/UFPE para realização do VDRL da pesquisa e do FTA-ABS-IgM. A segunda amostra sanguínea materna também era centrifugada para obtenção do soro, que era congelado a -20°C e encaminhado ao LIKA/UFPE para realização do VDRL da pesquisa e do FTA-ABS. Dois examinadores realizaram os exames no laboratório da UNIMED e outros dois no LIKA/UFPE.

As radiografias de ossos longos foram realizadas pelos técnicos plantonistas nas maternidades do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes e Santa Mônica e no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital da Unimed de Maceió. Os laudos foram revisados por dois radiologistas.

Foi considerado portador de evidência clínica de SC o recém-nascido com pelo menos uma destas alterações: prematuridade (segundo Capurro ou New Ballard), retardo do crescimento intra-uterino (segundo Curva de Lubchenco), lesões cutâneo-mucosas (pênfigo sífilítico e/ou rágades ou fissuras e/ou sífilides papulosas e/ou sífilides pápulo-erosivas e pápulo-crostosas e/ou condiloma plano), coriza sífilítica, obstrução nasal bilateral sem causa mecânica (como aspiração de vias aéreas), desconforto respiratório, hepatomegalia > 1-2 cm, esplenomegalia > uma polpa digital, febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ axilar, manifestações clínicas de lesões ósseas de SC (pseudoparalisia e/ou dor ao manuseio e/ou moro assimétrico e/ou irritabilidade intensa), adenomegalia periférica generalizada, hemorragias, edemas e sinais de comprometimento neurológico (convulsões e/ou abaulamento de fontanela anterior e/ou irritabilidade e/ou hipoatividade).

Foi considerado portador de evidência laboratorial de SC o recém-nascido com pelo menos uma destas alterações: leucograma com rodwell ≥ 3 , hematócrito < 35%, proteína c reativa > 6 mg/dl, transaminase glutâmico oxalacética > 65UI/l, transaminase glutâmico pirúvica > 25UI/l, bilirrubina total > 8mg/dl no recém-nascido a termo ou 12 no pré-termo, bilirrubina direta > 2mg/dl ou > de 15% do valor da total e gama glutil tranferase > 271 UI/l. Foi considerado recém-nascido assintomático aqueles com ausência de alterações clínico-laboratoriais. Foi considerado portador de evidência líquórica de SC o recém-nascido com exame do líquido com leucócitos $>25/\text{mm}^3$ e proteína $>150\text{mg/dl}$ e/ou VDRL positivo. Foi considerado portador de evidência radiológica o recém-nascido com radiografia de ossos longos com: lesões cicatriciais em exames realizados após o tratamento e/ou diafisite (produtiva e/ou obstrutiva) e/ou metafisite e/ou periostite e/ou alargamento das diáfises ósseas mais rarefação. Foi considerado portador de evidência sorológica o recém-nascido com VDRL da rotina e/ou pesquisa positivo. Foi considerado recém-nascido de mãe com sífilis

confirmada a presença de FTA-ABS materno positivo. Foi considerado recém-nascido com VDRL com titulação > do materno o recém-nascido cujo VDRL da pesquisa tivesse titulação superior ao VDRL materno da pesquisa. Foi considerado recém-nascido de mãe com VDRL falso-positivo com titulação < 1:8 a ausência de positividade no FTA-ABS materno associado à titulação dos VDRLs maternos < 1:8.

A amostra utilizada foi de conveniência e consecutiva, sendo a mesma que o estudo-mãe obteve para a avaliação dos critérios diagnósticos de SC adotados no Brasil. Foi utilizado o programa Epiinfo 6.04, para formação do banco de dados e análise. Os dados foram digitados em dupla entrada e a comparação entre os dois grupos foi feita pelo χ^2 ou teste de fisher, considerando-se estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$. Foi utilizado o Kappa para verificar a concordância entre o VDRL da rotina e da pesquisa. Nos recém-nascidos verificou-se a concordância na reatividade dos VDRLs e nos exames concordantes em positividade, verificou-se também a concordância entre as titulações. Não foi possível avaliar a concordância na reatividade nos VDRLs maternos, pois todas as mães tinham VDRL da rotina positivo (critério de inclusão). Nas mães com VDRLs concordantes em positividade, foi verificada também a concordância entre as titulações destes. Para avaliar a concordância entre as titulações, as mesmas foram divididas em 5 categorias: $\leq 1:4$, 1:8, 1:16, 1:32 e $> 1:32$.

A coleta iniciou-se após liberação do comitê de ética da UNICISAL e reuniões com os gestores das instituições envolvidas. O projeto foi financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FAPEAL (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Alagoas) e MS/DST/AIDS (Ministério da Saúde/Doenças Sexualmente Transmissíveis/Síndrome da Imunodeficiência adquirida). As mães que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

De maio/2007 a setembro/2008 foram admitidas 35.196 gestantes para parto ou curetagem nas maternidades do estudo (figura 1).

Dos 159 recém-nascidos incluídos no estudo, 153 realizaram histopatológico do cordão, sendo 38 (24,8%) alterados. Dos alterados, 35 (92,1%) tinham mães com sífilis confirmada.

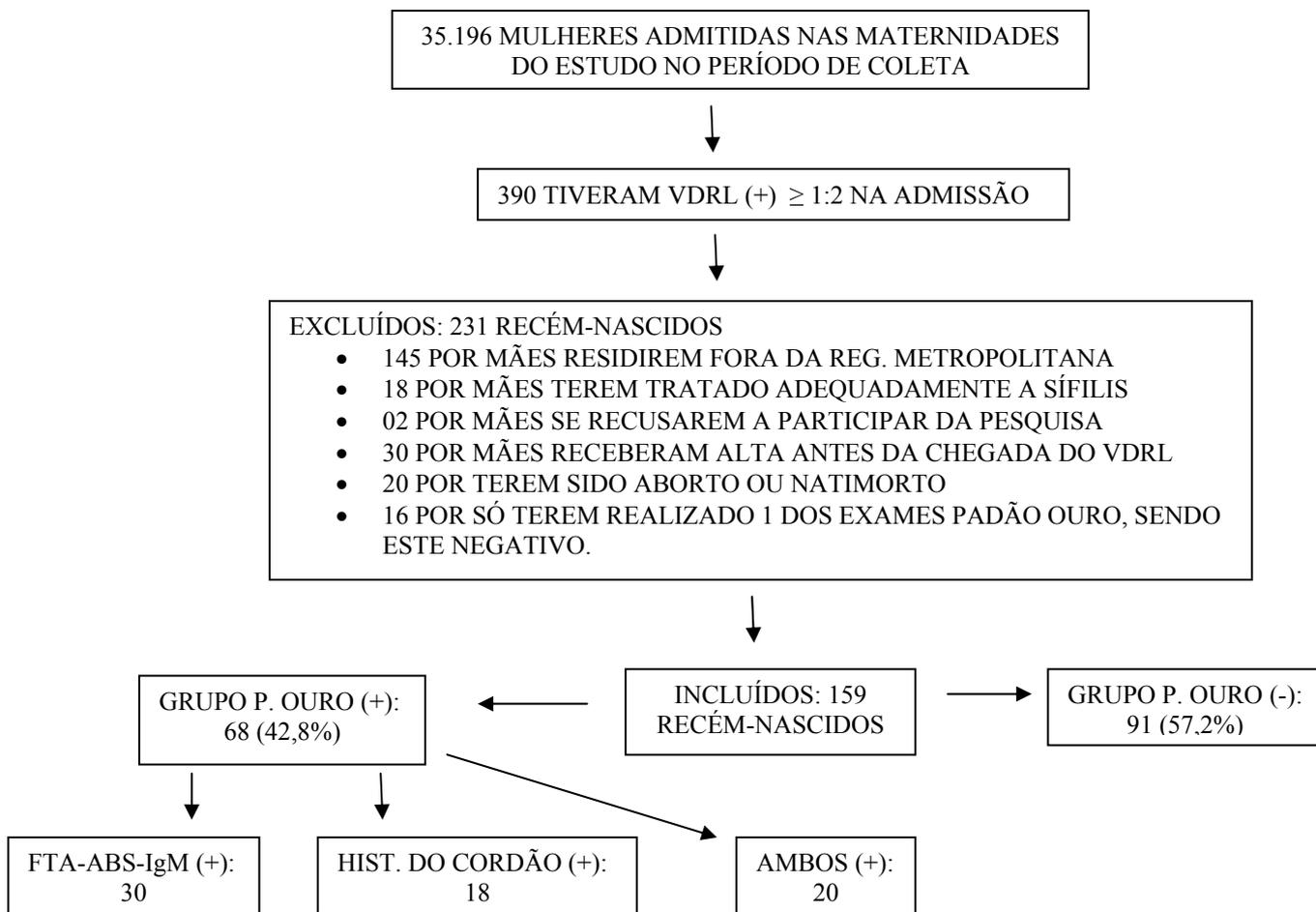


Figura 1: Fluxograma da coleta de dados e causas de exclusão de mães e recém-nascidos do estudo.

As manifestações clínicas e laboratoriais encontradas estão listadas nas tabelas 1 e 2, por ordem decrescente de frequência. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os recém-nascidos do grupo padrão ouro positivo e negativo na ocorrência de evidência clínica e laboratorial de SC (tabela 3). Apenas 1 recém-nascido, do grupo padrão ouro negativo, apresentou lesão patognomônica de SC segundo avaliação de neonatologista: pênfigo plantar (associado a hematócrito de 34%, hepatomegalia, VDRLs com títulos menores que os maternos, FTA-ABS-IgM negativo, histopatológico do cordão negativo e mãe com VDRLs com títulos \leq 1:4 e FTA-ABS negativo).

Dos 159 recém-nascidos do estudo, 35 (22%) foram assintomáticos: 11 no grupo padrão ouro positivo e 24 no negativo (tabela 3).

Tabela 1: manifestações clínicas encontradas nos recém-nascidos (RNs) com SC segundo os critérios diagnósticos do MS padrão ouro positivo e padrão ouro negativo, Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008.

| VARIÁVEL | GRUPO P. OURO (+) | | GRUPO P. OURO (-) | |
|--------------------------------|-------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Icterícia precoce | 13/68 | 19,1 | 12/91 | 13,2 |
| Icterícia tardia | 4/68 | 5,9 | 1/91 | 1,1 |
| Prematuridade | 12/68 | 17,6 | 10/91 | 11,0 |
| RCIU* | 8/68 | 11,8 | 14/91 | 15,4 |
| Baixo peso (< 2500g) | 6/68 | 8,8 | 10/91 | 11,0 |
| Hidropsia / edema generalizado | 4/68 | 5,9 | | |
| Hepatomegalia | 1/68 | 1,5 | 2/91 | 2,2 |
| Edema de parede abdominal | | | 1/91 | 1,1 |
| Edema de extremidades | | | 1/91 | 1,1 |
| Palidez | | | 1/91 | 1,1 |
| Pênfigo | | | 1/91 | 1,1 |

*RCIU: retardo do crescimento intra-uterino

OBS: Não foi possível realizar e/ou obter resultados de todos os exames de todas as mães e RNs.

Tabela 2: manifestações laboratoriais encontradas nos RNs com SC segundo os critérios diagnósticos do MS, Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008.

| VARIÁVEL | | GRUPO P. OURO (+) | | GRUPO P. OURO (-) | |
|----------------|------------|-------------------|------|-------------------|------|
| | | n | % | n | % |
| Bilirrubinas: | alteradas | 35/59 | 59,3 | 51/85 | 60,0 |
| | normais | 24/69 | 40,7 | 34/85 | 40,0 |
| Transaminases: | alteradas | 23/66 | 34,8 | 38/89 | 42,7 |
| | normais | 43/66 | 65,2 | 51/89 | 57,3 |
| PCR**: | alterado | 14/66 | 21,2 | 20/91 | 22,0 |
| | normal | 52/66 | 78,8 | 71/91 | 78,0 |
| Leucograma: | infecioso | 9/66 | 13,6 | 6/90 | 6,7 |
| | não infec. | 57/66 | 86,4 | 84/90 | 93,3 |
| Anemia: | presente | 6/66 | 9,1 | 6/90 | 6,7 |
| | ausente | 60/66 | 90,9 | 84/90 | 93,3 |
| GGT***: | alterada | 03/65 | 4,6 | 3/89 | 3,4 |
| | normal | 62/65 | 95,4 | 86/89 | 96,6 |

Bilirrubinas: considerado alterada se bilirrubina total >8mg/dl no RN a termo ou >12mg/dl no pré-termo e/ou se bilirrubina direta >2mg/dl ou >15% do valor da total. Transaminases: considerado alterada se transaminase glutâmico oxalacética > 65UI/l e/ou transaminase glutâmico pirúvica >25UI/l. PCR**(proteína C reativa): considerada alterada se >6mg/dl. Leucograma: considerado alterado se rodwell \geq 3. Anemia: considerada presente se hematócrito <35%. GGT***(gama glutil transferase): considerada alterada se valor acima de 271UI/l.

OBS: Não foi possível realizar e/ou obter resultados de todos os exames de todas as mães e RNs.

Quanto a análise do líquido, apenas 1 recém-nascido teve exame indicativo de neurolues segundo critérios do MS, com 28 células/mm³, 160 mg/dl de proteína e VDRL de 1:16. Este pertencia ao grupo padrão ouro positivo; possuía FTA-ABS-IgM e histopatológico do cordão positivos; evidência sorológica (VDRL = 1:256), laboratorial (anemia e aumento de proteína C reativa, gama glútil-transferase e transaminases), clínica (icterícia, prematuridade, baixo peso e hidropsia) e radiológica de SC e mãe com sífilis confirmada. Outros 2 recém-nascidos apresentaram aumento apenas de proteínas: 1 do grupo padrão ouro negativo, com 154,8 mg/dl e outro do positivo, com 201mg/dl, não se encaixando na definição de neurolues do MS, ambos filhos de mães com sífilis confirmada (tabela 3).

Apenas 3 recém-nascidos tiveram radiografia de ossos longos alterada: o mesmo que teve líquido alterado e mais 2 do grupo padrão ouro negativo. Estes 2 recém-nascidos do grupo padrão ouro negativo tinham evidência clínica e/ou laboratorial de SC (prematividade, baixo peso transaminases aumentadas, icterícia e hepatomegalia), evidência sorológica de SC (VDRL de 1:2) e mães com sífilis confirmada (tabela 3).

Portanto nenhum recém-nascido assintomático apresentou alterações líquóricas ou radiológicas. Dos sintomáticos que realizaram estes exames, 1% teve alterações líquóricas e 4,5% radiológicas.

A concordância entre os VDRLs realizados na rotina e na pesquisa foi avaliada pelo kappa. Nos recém-nascidos, a concordância na reatividade dos exames e entre as titulações dos VDRLs concordantes em positividade foi regular (kappa = 0,24 e 0,29 respectivamente). Nas mães, a concordância entre as titulações dos VDRL concordantes em positividade foi discreta (kappa = 0,11).

Quanto à presença de evidência sorológica no recém-nascido, houve uma maior frequência no grupo padrão ouro positivo, sendo esta diferença estatisticamente significativa (tabela 3).

Tabela 3: Evidência clínica, laboratorial (RN sintomático), sorológica, radiológica e líquórica de SC nos RNs: Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008: χ^2 ou teste de Fisher com valor de p.

| VARIÁVEL | | GRUPO P. OURO (+) | | GRUPO P. OURO (-) | | VALOR DE p |
|-----------------------|-----|-------------------|------|-------------------|------|---------------|
| | | N | % | n | % | |
| EVID. CLIN. DE SC RN: | SIM | 30/68 | 44,1 | 34/91 | 37,4 | 0,49 |
| | NÃO | 38/68 | 55,9 | 57/91 | 62,6 | |
| EVID. LAB. DE SC RN: | SIM | 54/64 | 84,4 | 74/87 | 85,0 | 0,91 |
| | NÃO | 10/64 | 15,6 | 13/87 | 15,0 | |
| RN SINTOMÁTICO: | | 57/68 | 83,8 | 67/91 | 73,6 | 0,17 |
| RN ASSINTOMÁTICO: | | 11/68 | 16,2 | 24/91 | 26,4 | |
| EVID. RAD. SC RN: | SIM | 1/35 | 2,9 | 2/50 | 4,0 | 1,00 |
| | NÃO | 34/35 | 97,1 | 48/50 | 96,0 | |
| EVID. LIQUÓ. SC RN | SIM | 1/54 | 1,9 | 0/75 | 0 | 0,42 |
| | NÃO | 53/54 | 98,1 | 75/75 | 100 | |
| EVID. SOROL. SC RN: | SIM | 56/68 | 82,4 | 56/91 | 61,5 | 0,0076 |
| | NÃO | 12/68 | 17,6 | 35/91 | 38,5 | |

EVID. CLIN. SC (evidência clínica de SC): presença de pelo menos uma manifestação clínica de sífilis congênita. EVID. LAB. SC (evidência laboratorial de SC): presença de pelo menos uma manifestação laboratorial de sífilis congênita. RN SINTOMÁTICO: presença de qualquer manifestação clínica ou laboratorial de sífilis congênita. EVID. RAD. de SC (evidência radiológica de SC): presença de lesões cicatriciais em exames realizados após o tratamento e/ou diafisite (produtiva e/ou obstrutiva) e/ou metafisite e/ou periostite e/ou alargamento das extremidades ósseas mais rarefação. EVID. LIQUÓ. SC (evidência líquórica de SC): presença de mais de 25 leucócitos/mm³ e mais de 150mg/dl de proteína e/ou VDRL positivo no líquido. EVID. SOROL. SC (evidência sorológica de SC): presença de positividade no VDRL da rotina e/ou da pesquisa.

OBS: Não foi possível realizar e/ou obter resultados de todos os exames de todas as mães e RNs.

As avaliações das sorologias materno-fetais utilizadas no diagnóstico da SC estão listadas na tabela 4. Destas, a que foi estatisticamente significativa foi a maior frequência de filhos de mães com sífilis confirmada no grupo padrão ouro positivo. Das mães do estudo que realizaram o FTA-ABS, 76,1% foram positivas e 23,9% negativas.

Tabela 4: RN com VDRL com titulação superior a do materno, RN de mãe com sífilis confirmada e avaliação da relação de VDRL materno falso-positivo com titulações abaixo de 1:8 : Maceió e região metropolitana-AL, 2007-2008: χ^2 ou teste de Fisher e valor de p.

| VARIÁVEL | GRUPO P. OURO (+) | | GRUPO P. OURO (-) | | VALOR DE p |
|-------------------------------|-------------------|------|-------------------|------|-----------------|
| | n | % | n | % | |
| RN C/VDRL C/ TIT. > MATERNO | 10/62 | 16,1 | 16/83 | 19,3 | 0,07 |
| RN C/VDRL C/ TIT. ≤ MATERNO | 52/62 | 83,9 | 67/83 | 80,7 | |
| RN DE MÃE C/SÍF. CONFIRM. | 63/67 | 94,0 | 55/88 | 62,5 | 0,000012 |
| RN DE MÃE C/SÍF. NÃO CONFIRM. | 4/67 | 6,0 | 33/88 | 37,5 | |
| RN DE MÃE C/VDRL FP < 1:8 | 2/4 | 50,0 | 14/33 | 42,4 | 1,000 |
| RN DE MÃE C/VDRL FP ≥ 1:8 | 2/4 | 50,0 | 19/33 | 57,6 | |

RN C/VDRL C/ TIT >MATERNO (RN com VDRL com titulação acima do materno): comparou-se o VDRL do RN da pesquisa com o VDRL materno da pesquisa. RN C/VDRL C/ TIT ≤ MATERNO (RN com VDRL com titulação menor ou igual ao materno): comparou-se o VDRL do RN da pesquisa com o VDRL materno da pesquisa.

RN DE MÃE C/ SÍF. CONF. (RN de mãe com sífilis confirmada): RN de mãe com FTA-ABS positivo. RN DE MÃE C/ SÍF. NÃO CONFIRM. (RN de mãe com sífilis não confirmada): RN de mãe com FTA-ABS negativo.

RN DE MÃE C/VDRL FP <1:8 (RN de mãe com VDRL falso-positivo com titulação abaixo de 1:8): VDRLs maternos da rotina e pesquisa com titulação abaixo de 1:8. RN DE MÃE C/VDRL FP ≥ 1:8 (RN de mãe com VDRL falso-positivo com titulação maior ou igual a 1:8): VDRLs maternos da rotina e pesquisa com titulação maior ou igual a 1:8.

OBS: Não foi possível realizar e/ou obter resultados de todos os exames de todas as mães e RNs.

Discussão

Apesar da realização nos recém-nascidos do FTA-ABS-IgM e do histopatológico do cordão para a formação dos grupos padrão ouro positivo e negativo, todas as variáveis analisadas ocorreram em percentagens elevadas, e na maioria das vezes semelhantes, nos dois grupos; ocorrendo também situações patognômicas de SC no grupo padrão ouro negativo. É possível que o aumento da sensibilidade diagnóstica alcançada com a realização destes dois exames não tenha sido suficiente para reduzir substancialmente o percentual de infectados no grupo padrão ouro negativo, tendo o viés de classificação assemelhado os dois grupos. De fato, 20-40% dos FTA-ABS-IgMs em recém-nascidos podem ser falso-negativos⁶ e funisite é descrita em 26,3 a 58% dos filhos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada^{15,16}, podendo esta estar ausente no neonato infectado.

Apenas 4 recém-nascidos do grupo padrão ouro positivo tinham mães FTA-ABS negativas. Estes podem ter sido erroneamente classificados como infectados, pois 3 tinham histopatológico do cordão alterado (funisite também pode ocorrer em outras infecções e na rotura prematura de membranas amnióticas) e um tinha FTA-ABS-IgM positivo (10% dos FTA-ABS-IgMs no recém-nascido podem ser falso-positivos). Esses 4 neonatos eram assintomáticos ou possuíam alteração leve de bilirrubinas, 3 tinham VDRLs negativos e 1 tinha VDRL positivo com titulação igual a materna. Outra possibilidade menos provável seria destas 4 mães terem sífilis, todavia FTA-ABS falso-negativo em adultos é raro⁸.

A frequência superior e estatisticamente significativa de recém-nascidos de mãe com sífilis confirmada (94%) no grupo padrão ouro positivo sugere que os exames empregados para separar “infectados” de “sadios” possuem alta especificidade. Dos 38 recém-nascidos com histopatológico do cordão alterado, 35 tinham mães com sífilis confirmada e dos 50 com FTA-ABS-IgM positivo, 49 tinham mães com sífilis confirmada.

A frequência elevada de mães com sífilis confirmada (62,5%) no grupo padrão ouro negativo pode ser explicada pela taxa de transmissão vertical, com média estimada de 25%¹⁷ (nem toda mãe infectada gera um neonato infectado) e pelo viés de classificação de neonatos infectados como sadios.

Outro fator que pode ter contribuído para assemelhar os dois grupos é o elevado percentual de neonatos infectados assintomáticos ou com sintomas inespecíficos. A menor frequência de assintomáticos no estudo em relação à literatura⁴ pode ter ocorrido devido à

realização da proteína C reativa (que não faz parte da rotina de investigação de SC) e do conceito de hiperbilirrubinemia indireta neonatal (que faz parte do processo de adaptação à vida extra-uterina, com risco de impregnação cerebral com valores bem acima dos de referência de normalidade) ⁷.

Assim como na literatura ^{4,18,19}, a maioria das manifestações clínicas de SC encontradas no estudo foram inespecíficas. Apenas um recém-nascido do grupo padrão ouro negativo apresentou lesão patognomônica de SC (pênfigo), porém com quadro clínico-laboratorial bastante leve, o que não é habitual. Pode ter ocorrido erro de classificação deste recém-nascido ou erro no diagnóstico da lesão. Epidermólise bolhosa deve ser considerada como diagnóstico diferencial.

Dos 3 recém-nascidos com radiografias de ossos longos alteradas, 2 eram do grupo padrão ouro negativo. Provavelmente houve viés de classificação destes 2, pois eram sintomáticos, possuíam VDRL positivo e mães com sífilis confirmada.

A ocorrência de alterações líquóricas e radiológicas em ossos longos é muito mais freqüente nos sintomáticos que nos assintomáticos. Nenhum neonato assintomático do estudo teve alteração destes exames. Esse resultado se aproxima dos da literatura, que refere alterações líquóricas em 0,6-8% ⁶ e radiológicas em 0,4-20% ⁶ dos assintomáticos ^{6,19}.

Analisando só os recém-nascidos sintomáticos que realizaram estes exames, em 1% o líquido estava alterado e em 4,5% a radiografia de ossos longos estava alterada. Embora a literatura relate alterações líquóricas em 86% ⁶ e radiológicas em 70-90% ^{6,19} dos sintomáticos, Donalísio em 2007 ²⁰, avaliando neonatos com SC segundo critérios do MS, não encontrou anormalidades radiológicas em nenhum dos 43 recém-nascidos que realizaram este exame e encontrou apenas 2 (4,5%) com líquido alterado dentre os 44 que realizaram análise líquórica. Se considerarmos o aumento de proteínas e/ou leucócitos no líquido como indicativo de neurolues (CDC-USA²¹), mais 2 recém-nascidos tiveram líquido com aumento apenas de proteínas, elevando a frequência de alterações líquóricas em sintomáticos de 1% para 3%.

A baixa concordância entre o VDRL da rotina e o da pesquisa sugere uma baixa reprodutibilidade deste teste. Resultados errôneos de VDRL também podem ter sido a causa de alguns resultados do estudo que foram discordantes dos da literatura, conforme discutiremos posteriormente.

A frequência de evidência sorológica de SC nos recém-nascidos foi estatisticamente maior no grupo padrão ouro positivo; porém também houve um elevado número de recém-nascidos VDRL positivo no grupo “controle”. Podem ter ocorrido resultados errôneos de VDRL, erro de classificação de recém-nascidos ou passagem transplacentária de IgG materna positivando o exame de neonatos sadios ⁶.

Títulos de VDRL no recém-nascido maiores que os da mãe sugerem SC, porém esta situação só ocorre em 22% dos casos ^{6,11}. Houve uma maior frequência, porém não estatisticamente significativa, desta situação no grupo padrão ouro negativo. Pode ter ocorrido viés de classificação de neonatos ou erros na titulação dos VDRLs de mães e recém-nascidos.

A literatura refere 1-20%⁸ de falso-positivos em testes não treponêmicos em adultos, com relatos em gestantes de até 72,1% a 83,4%¹²⁻¹⁴. No estudo, a realização do FTA-ABS materno afastou o diagnóstico de SC em 23,9% dos recém-nascidos considerados caso segundo critérios do MS, que não seriam submetidos a exames invasivos e muitas vezes tratamento desnecessário se o teste confirmatório materno fosse obrigatório.

Larsen em 1998 descreveu que 90% dos falso-positivos ocorrem em titulações < 1:8. No presente estudo observaram-se taxas menos elevadas desta situação. Podem ter ocorrido resultados errôneos em algumas titulações dos VDRLs.

Portanto os critérios diagnósticos para sífilis congênita adotados no país possuem baixa especificidade e alta sensibilidade, enquanto que os exames para diagnóstico no período neonatal possuem alta especificidade e baixa sensibilidade, principalmente em assintomáticos. Mesmo associando dois exames, a sensibilidade ainda foi insuficiente para reduzir substancialmente os recém-nascidos infectados no grupo padrão ouro negativo. A presença apenas de VDRL positivo na gestante classificando-a como caso de sífilis, sem a realização de um teste confirmatório, levou a inclusão de 23,9% recém-nascidos saudáveis como caso de SC. A alternativa para melhorar a especificidade no diagnóstico da SC é melhorar a especificidade do diagnóstico da sífilis materna através da introdução de teste confirmatório as gestantes e puérperas com triagem positiva.

A baixa reprodutibilidade do VDRL limita o seu desempenho como teste de triagem. Além disso, sua sensibilidade varia de 37-100% ^{6,9,10,11}, sendo menor nos extremos da doença. É possível que esta baixa reprodutibilidade também esteja ocorrendo em muitos laboratórios do país, pois:

- O VDRL é de interpretação subjetiva, sujeita a falhas, principalmente por examinadores inexperientes. Há uma grande variação na leitura entre observadores, principalmente com títulos $< 1:8$ ⁹.
- Resultados errôneos podem ocorrer se técnica de realização não for estritamente obedecida e se temperatura do reagente, espécime ou laboratório estiver > 29 e $< 23^{\circ}\text{C}$ ¹¹.
- Falso-negativos podem ocorrer por efeito prozone em até 2% dos testes¹¹.
- Os “kits” de VDRL aprovados pela ANVISA são submetidos a um painel de amostras para comprovar o seu desempenho. Isto não implica que todos tenham “performances” idênticas. Além disso, os laboratórios deveriam realizar controles interno e externo para o VDRL. O interno é a adoção de procedimentos operacionais padronizados e o externo é a execução periódica no laboratório da testagem de um painel de amostras com resultados conhecidos somente pela instituição responsável pelo controle externo. Os resultados obtidos pelo laboratório seriam comparados com os conhecidos e uma baixa concordância entre eles resultaria numa reavaliação no laboratório dos procedimentos operacionais padronizados e da qualidade dos kits utilizados. No Brasil não existe controle externo governamental para os testes de sífilis⁹.

Devido à possibilidade de falso-negativos, alguns autores não recomendam mais o uso isolado de testes não treponêmicos como triagem^{8,11,22,23}. Uma alternativa são os testes rápidos treponêmicos, com resultado em até 30 minutos e de fácil execução e interpretação²⁴. Outra alternativa é a associação de teste não treponêmico com treponêmico para triagem^{10, 22}, sendo o TPPA ou o TPHA de mais fácil execução e interpretação que o FTA-ABS. Já existe um teste rápido treponêmico e não treponêmico numa única plataforma tecnológica (DPP®), que poderia ser utilizado na triagem, porém ainda há poucos estudos sobre o mesmo²⁵. Se o VDRL for mantido como triagem, alguns pontos devem ser observados: melhorar treinamento do examinador; controle adequado da temperatura do reagente, espécime e laboratório; padronização mais homogênea dos testes liberados pela ANVISA e criação de controle externo realizado por órgão governamental. Estudos de novos testes e de custo-efetividade podem auxiliar na decisão a ser tomada.

Referências

1. Beck-Sague C, Alexander E. Sexually transmitted diseases in children and adolescents. *Infect Dis Clin North Amer* 1987; 1: 277-80.
2. Salazar AJ, Perret CP, Chávez AP, García PC, Millan ZO, Goycoolea MM, et al. Evaluación de métodos diagnósticos para sífilis congénita. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 289-96. DOI: 10.4067/S0716-10182000000400002
3. Chávez AP, Rojas CA, Rakela SR, Navarro EM, Palma LR, Urra LM. Sífilis congénita en el Servicio de Salud Metropolitano Sur: pesquisa de casos. *Rev Chil Infect* 1997; 14: 42-8.
4. Southwick KL, Blanco S, Santander A, Estenssoro M, Torrico F, Seoane G, et al. Maternal and congenital syphilis in Bolivia, 1996: prevalence and risk factors. *Bull World Health Organ* 2001;79 (1): 33-42
DOI: 10.1590/S004296862001000100008
5. Reyes AJ, Chorbadjiana GA, Parada AC, Turrays JC, Bravo NC, Arayfa CGF. Sífilis congénita: Optimizado el diagnóstico 191 neonatos de madres seropositivas. *Rev Chil Infect*, 2004; 21 (4): 307-11.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dep. de Vigilância Epidemiológica. *Sífilis Congênita* In: Guia Vig Epidemiol, 2009. Brasília, DF. 7ªed: 47-60
7. Miura E. Sífilis Congênita. In: Miura E, Procianoy RS(org). Neonatologia: Princípios e Prática, 1997; 2ªed. Porto Alegre: Artes Médicas: 332-38.
8. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2006; 4 (12):1058-75.
9. Szwarcwald CL, Barbosa AJ, Miranda AE, Paz LC. Resultados do Estudo Sentinela-parturiente, 2006: Desafios para o Controle da Sífilis Congênita no Brasil. *DST J Bras Doenças Sex Transm*, 2007;19(3-4):128-33.
10. Organização Mundial de Saúde. Eliminação mundial da sífilis congénita: fundamento lógico e estratégia para acção. *Biblioteca da OMS*, 2008: 46 p. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789248595851_por.pdf> Acessado em 21/11/2010.

11. Larsen SA, Johnson RE. A manual of tests for syphilis. Chapter 1: Diagnostics tests. CDC, 1998. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/std/syphilis/manual-1998/CHAPT1.pdf> > Acessado em: 23/11/2010.
12. Thakar YS, Chande C, Mahalley AD, Saoji AM. Seroprevalence of syphilis by TPHA test. *Indian J Pathol Microbiol*, 1996; 39 (2):135-38.
13. Guzman MAU, Vergara R, Salazar MN, Vargas SR, Aguilera A, Uribe D. Las pruebas VDRL falsas reactivas em el manejo de La sífilis: 1. Reacciones falsas positivas em El embarazo. *Biomédica*, 1981; 1 (3): 117-23.
14. Salvo AFL, Figueiroa LR. Control serológico (VDRL) del embarazo en prevención de sífilis congênita: evaluation de 3 años. *Dermatología (Santiago de Chile)*, 1994; 10 (3):174-78.
15. Sheffield JS, Sánchez PJ, Wendel GDJr, Fong DWI, Margraf LR, Zeray RNF, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol*, 2002a; 100(1):126-33.
16. Guarner J, Southwick K, Greer P, Bartlet J, Santander A, Blanco S, et al. Testing umbilical cords for funisitis due to *Treponema pallidum* infection, Bolivia. *Emerg Infect Dis*, 2000; 6 (5): 487-92.
17. Costa MC, Demarch EB, Azulay DR, Périssé ARS, Dias MFRG, Nery JA. Doenças sexualmente transmissíveis na gestação: uma síntese de particularidades. *Na Bras Dermatol*, 2010; (6): 767-85. DOI: 10.1590/S0365-05962010000600002.
18. Stoll BJ. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mothers with reactive serologic tests for syphilis. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13(10): 845-53.
19. Stoll BJ, Lee FK, Larsen S, Hale E, Schwartz D, Rice RJ, Ashby R, et al. Clinical and Sorologic Evaluation of Neonates for Congenital Syphilis: A Continuing Diagnostic Dilema. *J Infect Dis*, 1993;167(5):1093-99.
20. Donalísio, MR; Freire, JB; Mendes, ET. Investigação da sífilis cong nita na microrregião de Sumaré, Estado de São Paulo, Brasil – desvelando a fragilidade do cuidado   mulher gestante e ao recém-nascido. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 16(3), 2007. DOI: 10.5123/S1679-49742007000300003.
21. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. STD Surveillance case definitions. Case definitions for nationally notifiable infectious diseases, 2009. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/std/stats09/app-casedef.htm#foot1> > Acessado em: 23/11/2010.

22. Young H. Guidelines for serologic testing for syphilis. *Sex Transm Infect*, 2000; 76:403-5. DOI:10.1136/sti.76.5.403
23. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, Vader PVV, Young H. 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS*, 2009; 20 (5): 300-9.
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI). Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) sponsored by UNICEF / UNDP / World Bank / WHO The Use of Rapid Syphilis Tests, 2006. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/use-rapid-syphilis-tests>> Acessado em 22/11/2010.
25. Castro AR, Esfandiari J, Kumar S, Ashton M, Kikkert SE, Park MM et al. Novel Point-of-Care Test for Simultaneous detection of Nontreponemal and treponemal and Antibodies in Patients with Syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*. v. 48, n. 12, p.4615-4619, 2010.

Artigo baseado na dissertação de mestrado de Romaguera LMD, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco em 2011.
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

5. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

5.1 Conclusões

No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos padrão ouro positivo e negativo na frequência de evidência clínica, laboratorial, líquórica e radiológica de SC nos RNs. Também não se observou diferença quanto à frequência de RNs com VDRL com titulação superior a do materno e de RNs de mães com VDRL falso-positivo com titulação abaixo de 1:8.

Houve uma maior frequência, estatisticamente significativa, no grupo padrão ouro positivo de evidência sorológica de SC nos RNs e de RNs de mães com sífilis confirmada.

Apesar da maior frequência de VDRL reagente nos RNs do grupo padrão ouro positivo (82,4%) em relação aos do negativo (61,5%) e também da maior frequência de RNs de mães com sífilis confirmada no grupo padrão ouro positivo (94%) do que no negativo (62,5%), os percentuais observados no grupo padrão ouro negativo foram elevados. Para as demais variáveis analisadas, os percentuais foram semelhantes nos dois grupos. É possível que mesmo com o aumento da sensibilidade diagnóstica ocorrida com a realização dos dois exames (FTA-ABS-IgM e histopatológico do cordão) em paralelo, a mesma não tenha sido suficiente para reduzir substancialmente o percentual de RNs infectados no grupo padrão ouro negativo, tendo o viés de classificação assemelhado os dois grupos. Talvez se mais exames tivessem sido agregados ao padrão ouro poderíamos ter separado melhor infectados de sadios e talvez mais diferenças entre os dois grupos pudessem ter sido evidenciadas.

A baixa concordância encontrada entre os VDRLs realizados na rotina e pela pesquisa, tanto em mães quanto em RNs, sugere uma baixa reprodutibilidade deste, limitando o seu desempenho como teste de triagem.

5.2 Recomendações

Os exames para diagnóstico da SC no período neonatal possuem alta especificidade, mas baixa sensibilidade. Apesar da realização simultânea de dois exames para diagnóstico da doença nos RNs com SC segundo os critérios do MS, não houve aumento suficiente da sensibilidade diagnóstica para reduzir substancialmente os neonatos doentes no grupo “controle”. Além do mais, esses exames são de alto custo e alta complexidade na execução. Todos esses aspectos indicam não haver benefício em acrescentar, à rotina já proposta pelo MS, a realização sistemática desses exames para investigação de SC nos RNs de risco.

A baixa reprodutibilidade encontrada para o VDRL sugere a inadequação da escolha deste como teste isolado para screening para sífilis na gestante. Se mantido, isoladamente ou em combinação com outros testes, alguns pontos, se observados, podem melhorar sua performance, notadamente: melhor treinamento do examinador; controle adequado da temperatura de armazenamento do reagente e do laboratório; padronização na sensibilidade dos testes liberados comercialmente pela ANVISA e criação de um mecanismo de controle externo, por órgão do governo, da qualidade dos testes sorológicos para sífilis realizados nos laboratórios do país

A alternativa para melhorar a especificidade no diagnóstico da SC é melhorar a especificidade do diagnóstico da sífilis materna, através da introdução de teste confirmatório as triagens positivas. Apesar da alta especificidade do FTA-ABS, a utilização deste como primeira escolha como teste confirmatório deve ser repensada, pois devido a dificuldades na sua execução, resultados errôneos podem ocorrer. Uma opção para o screening da sífilis nas gestantes seriam os testes rápidos treponêmicos, que são imunocromatográficos, dão resultado em até 30 min, não necessitam de refrigeração, são de simples realização e de fácil interpretação; muitos podem ser realizados em sangue total, com gota espessa. Também os testes de hemaglutinação, como o TPPA e o TPHA, são de fácil execução e interpretação e de alta especificidade, e poderiam ser utilizados como primeira opção de teste confirmatório. Já existe um teste rápido treponêmico e não treponêmico numa única plataforma tecnológica (DPP®), que poderia se utilizado na triagem, porém ainda há poucos relatos na literatura sobre o mesmo. Estudos de novos testes e de custo-efetividade precisam ser realizados para avaliação dessas diferentes possibilidades.

6. REFERÊNCIAS

ALTCHEH, J.; LAPUNZINA, P.; FREILIJ, H. Sífilis connatal . *Archivos Argentinos de Pediatría*. v. 92, n.1, p. 2-7, 1994.

ALVARES, B. R.; MEZACAPPA, M. A. M. S.; POTERIO, C. B. Sífilis congênita: simulando a Síndrome da criança espancada – Relato de caso. *Radiologia Brasileira*. v. 35, n.4, p.251-254, 2002.

ARAÚJO, E. C. et al. Sífilis Congênita: incidência em recém-nascidos. *Jornal de Pediatría*. v.75, n.2, p.119-125, 1999.

AVELEIRA, J. C. R.; BOTEIRO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. v.81, n.2, p.111-126, 2006.

BALLARD, J. L. et al. New Ballard Score, expanded to include extremely prematurity infants. *The Journal of Pediatrics*. v. 119, n.3, p. 417, 1991.

BARSANTI, C. et al. Diagnóstico de sífilis congênita: comparação entre testes sorológicos na mãe e no recém-nascido. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.32, n.6, p. 605-611, 1999.

BECK-SAGUE, C.; ALEXANDER, E. Sexually transmitted diseases in children and adolescents. *Infectious Disease Clinics of North America*. v.1, n.1, p. 277-80, 1987.

BEERAM, M. R. et al. Lumbar puncture in the evaluation of possible asymptomatic congenital syphilis in neonates. *The Journal of Pediatrics*. v. 128, n.1, p. 125-129, 1996.

BEZERRA, A. F. S. Caracterização histomorfométrica da placenta na funiculite sífilítica. *Banco de Teses da CAPES*. 73p. Mestrado, UFPE, Medicina, Anatomia Patológica, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (*Bio-Manguinhos*). Brasil lança teste rápido inovador para diagnóstico da sífilis. *Sex*, 26/11/2010, 2010a. Disponível em: <<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/346-brasil-lanca-teste-rapido-inovador-para-diagnostico-da-sifilis>> Acessado em 13/12/2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de Apoio à Gestão Descentralizada. Orientações acerca dos indicadores de monitoramento e avaliação do pacto pela saúde, nos componentes pela vida e da gestão para o biênio 2010-2011. *Brasília, DF*. 151p, 2010b. Disponível em: <http://portalweb04.saude.gov.br/sispacto/Instrutivo_Indicadores_2011.pdf> Acessado em 01/02/2011.

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

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Sífilis congênita. Situação epidemiológica. Dados disponíveis: de 1998 a 2006. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1573 >. Acessado em: 31/07/2009.

CAPURRO, H. et al. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the born infant. *The Journal of Pediatrics*. V.93, n.1, p.120-122, 1978.

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

CHÀVES, A. P. et al. Sífilis congênita e el Servicio de Salud Metropolitano Sur. Pesquisa de casos. *Revista Chilena de Infectología*. 14, p.42-48, 1997.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for the Prevention and Control of Congenital syphilis. *MMWR*, 1988. v.37, suppl. 1, p.1-14, 1988. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00026330.htm>> Acesso em: 23/10/2010.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. 2009 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. STD Surveillance case definitions. Case definitions for nationally notifiable infectious diseases, 2009. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/std/stats09/app-casedef.htm#foot1> > Acessado em: 23/11/2010.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010, v.59, n. RR-12, p.26-38. 116p, 2010.

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

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

CORVELLO, T. C. O. Sífilis: perfil epidemiológico e aplicação de técnicas moleculares para o diagnóstico e controle da infecção congênita. Projeto de pesquisa financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil , DST-AIDS, 2007. Disponível em: < http://sistemas.aids.gov.br/ct/projetos/redes_pesquisa4.asp?ano=2006&numero=205 > Acessado em 01/02/2011.

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

CUNHA, A. A. et al. Diagnóstico sorológico da sífilis na gravidez. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*. v.105, n.9, p.393-396, 1995.

DE LORENZI, D. R. S.; MADI, J. M. Sífilis congênita como Indicador de Assistência Pré-natal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. v.23, n.10, p.647-652, 2001.

DE MARTINO, H. et al. Sífilis Congênita: incidência, morbidade e Mortalidade no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP). *Jornal de Pediatria*. v. 52, n.3, p. 111-112, 1982.

DONALISIO, M. R.; FREIRE, J. B.; MENDES, E. T. Investigação da sífilis congênita na microrregião de Sumaré, Estado de São Paulo, Brasil – desvelando a fragilidade do cuidado à mulher gestante e ao recém-nascido. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. v. 16, n. 3, p. 165-73; 2007

GENEST, D. R. et al. Diagnosis of congenital syphilis from placental examination: comparation of histopathology, steiner stain and PCR for *Treponema pallidum* DNA. *Human Pathology*. v.27, n.4, p.366-372, 1996.

GEUSAU, A. et al. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *International Journal of STD and AIDS*. v.16, n.11, p.722-726,2005 16:722-6.

GOUVEIA, T. V. D; CALDAS, M. P. Sífilis Congênita. DST: *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. [s.l.], v. 3, n. 1, p. 4-9, 1991.

GUARNER, J. et al. Testing umbilical cords for funisitis due to *Treponema pallidum* infection, Bolivia. *Emerging Infectious Diseases*. v.6, n.5, p.487-492, 2000.

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

FRENCH, P. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *International Journal of STD and AIDS*. v.20, n.5, p.300-309, 2009.

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

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

LARSEN, S. A.; JOHNSON, R.E. A manual of tests for syphilis. Chapter 1: Diagnostics tests. CDC, 1998. Disponível em:< <http://www.cdc.gov/std/syphilis/manual-1998/CHAPT1.pdf> > Acessado em:23/11/2010.

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

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

LIMA, G. M. S. Sífilis Congênita. In: FIGUEIRA, F.; FERREIRA, O. S.; ALVES, J. G. B. (org). *Pediatria*. Instituto Materno Infantil de Pernambuco. 2.ed, Rio de Janeiro: MEDSI, 1996. p.181-187.

LUBCHENCO, L. O. et al. Intrauterine Growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. v. 32, n.5, p.793-800, 1963.

KRAMMER, L. I. **Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborn.** *American Journal of Diseases of Children*. v.118, n.3, p.454-458, 1969.

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

MATA , A.J.G.; MAITIN, M. Panorama Actual de la sífilis. *Actual. Infectologia*, Caracas, v. 16, n. 2, p. 23-24, 2000.

MANAVI, K.; YOUNG, H.; MCMILLAN, A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *International Journal of STD and AIDS*. v.17, n.11,p.768-71, 2006.

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

MICHELOW, I. C. et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *The New England Journal of Medicine*. v.346, n.23, p.1792-1798, 2002.

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*. v.30, n.7. p. 325-327, 2008.

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

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

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

MOYER et al. Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. V.152, n. 4, p.353-357, 1998.

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

NARDUCCI, F. et al. Syphilis maternelle et congénitale. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. Paris, v.27, n.2, p.150-160, 1998.

NAVAS, E. A. F. A. et al. Soroprevalência de sífilis em gestantes no Município de Jacareí-SP obtida através de duas técnicas diagnósticas. *Revista Biociências*. v.10, n.1-2, p. 87-91, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para ação. *Biblioteca da OMS*, 46 p, 2008. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789248595851_por.pdf> Acessado em 21/11/2010.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Organización Mundial de La Salud. Eliminación de La sífilis congênita em las Américas / CE 116.R3: Elimination of congenital syphilis in the Américas. Washington, D.C; *Organización Panamericana de la Salud*, 2 p: 1995.

ORLE, K. A. et al. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. *Journal of Clinical Microbiology*. v.34, n. 1, p. 49-54, 1996.

PALMER, H.M. et al. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sexually Transmitted Infections*. v.79, n.6, p. 479-483, 2003.

PEDROSA, L. D. O. Sífilis congênita: fatores de risco em gestantes admitidas nas maternidades de Maceió/AL e região metropolitana e avaliação dos critérios diagnósticos adotados no Brasil. Tese (doutorado) – apresentada a banca examinadora em 01/03/2010. Programa de Pós graduação em Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

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

POPE, V. et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* from North and South Carolina. *Journal of Clinical Microbiology*. v.43, n.8, p.3743- 3746, 2005.

QURESHI, F.; JAQUES, S. M.; REYES, M. P. et al. Placental histopathology in syphilis. *Human Pathology*. v.24, n.7, p.779-784, 1993.

RAMOS, A. A. et al. Controlo f mother-to-child transmission of infectiuos diseases in Brasil: progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. *Cadernos de Saúde Pública*. v.23, suppl.3, s: 370-378, 2007.

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

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

RILEY, D. S. et al. Virulent *Treponema pallidum* Promotes Adhesion of Leukocytes to Human Vascular Endothelial Cells. *Infection and Immunity*. V.62, n.10, p.4622-4625, 1994.

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

RODWELL, R. L.; LESLIE, A. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *The Journal of Pediatrics*. v.112, n. 5, p.761-767, 1988.

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

SALAZAR, A. et al. Evaluación de Métodos Diagnósticos para Sífilis Congênita. *Revista Chilena de Infectología*. v.17, n.4, p.289-296, 2000.

SALOOJEE, H. et al. – The prevention and manegement of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bulletin of World Health Organization*. v. 82, n. 6, p. 424-430, June 2004.

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

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

SÁNCHEZ, P. J. et al. Evaluatiuon of Molecular Methodologies and Rabbit Infectivity Testing for the Diagnosis of Congenital Syphilis and Neonatal Central Nervous System. *The Journal of Infectious Disease*. v.167, n.1, p.148-157, 1993.

SANTOS, A. M. N.; SENISE, V.L.F. Sífilis. In: RUGOLLO, L. M. S. S.(org) *Manual de Neonatologia* .Sociedade de Pediatria de São Paulo. Departamento de Neonatologia.. 2.ed, São Paulo: Revinter,2000, p.249-254.

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

SÃO PAULO.Serviço de Vigilância Epidemiológica. Coordenação do Programa Estadual DST/Aids. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. Sífilis congênita e sífilis na gestação. *Revista de Saúde Pública*. v.42, n.4, p.768-772, 2008.

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

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

SCHWARTZ, D. A. et al. Pathology of the umbilical cord in congenital syphilis: analysis of 25 specimens using histochemistry and immunofluorescent antibody to *Treponema pallidum*. *Human Pathology*. V.26, n.7, p.784-791, 1995.

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

SHEFFIELD, J .S. et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstetrics & Gynecology*. v.100, n.1, p. 126-133, 2002a.

SHEFFIELD, J.S. et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *American Journal of Obstetetrics and Gynecol*. v.186, n.3, p. 565-573, 2002b.

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

STOLL B. J. et al. Clinical and Sorologic Evaluation of Neonates for Congenital Syphilis: A Continuing Diagnostic Dilema. *Journal of Infectious Disease*. v.167, n.5, p.1093-1099, 1993.

STOLL, B. J. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mothers with reactive serologic tests for syphilis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. v.13, n.10, p.845-853, 1994.

SZWARCWALD, C. L. et al. Resultados do Estudo Sentinela-parturiente, 2006: Desafios para o Controle da Sífilis Congênita no Brasil. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*.v.19, n.3-4, p128-133, 2007.

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

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

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diagnostics Evaluation Series No.1. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI).). Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) sponsored by U N I C E F / U N D P / W o r l d B a n k / W H O. Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics: Results from 8 SDI Sites, 2003. Disponível em: < <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/sdi> > Acessado em 23/11/2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI). Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR) sponsored by U N I C E F / U N D P / W o r l d B a n k / W H O The Use of Rapid Syphilis Tests, 2006. Disponível em: < <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/use-rapid-syphilis-tests>> Acessado em 22/11/2010.

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

7. APÊNDICES



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UNICISAL
Rua Jorge de Jesus 113, Triplex da Barra,
Cep 57010-300 - Maceió-AL

Protocolo Nº 583

Título: "Sífilis congênita: fatores de risco em Maternidades de Maceió-Alagoas e validação dos critérios diagnósticos adotados no Brasil"

Maceió 03 de novembro de 2006

Sr. Pesquisador,

Conforme deliberação em plenária ordinária do CEP/UNICISAL ocorrida no dia 01/11/06 foi de consenso a aprovação do protocolo nº 583, intitulado: "Sífilis congênita: fatores de risco em Maternidades de Maceió-Alagoas e validação dos critérios diagnósticos adotados no Brasil", podendo a pesquisa ser iniciada.

Nesta oportunidade, lembramos que o pesquisador tem o dever de durante a execução do experimento, manter o CEP informado através do envio a cada seis meses, de relatório consubstanciado acerca da pesquisa, seu desenvolvimento, bem como qualquer alteração, problema ou interrupção da mesma.

Atenciosamente,


GRACILIANO RAMOS ALENCAR DO NASCIMENTO
Coordenador do CEP

Apêndice B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

TÍTULO DA PESQUISA: VALIDAÇÃO DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍFILIS CONGÊNITA, ADOTADOS NO BRASIL.

Por favor, leia com atenção:

Estamos realizando uma pesquisa para verificar se os exames para o diagnóstico de Sífilis Congênita que são realizados atualmente nas maternidades em Maceió, Alagoas, seguindo as orientações do Ministério da Saúde, são suficientes para encontrar todos os bebês de mães com sífilis que também estão doentes.

Necessitamos de algumas informações sobre mães que apresentaram exame de sífilis positivo na maternidade, cujos recém-nascidos podem estar doentes. As informações são confidenciais; o seu nome não aparecerá. Os resultados serão divulgados nos meios científicos e entre profissionais da área de saúde.

No caso da mãe ter a doença, o bebê será examinado e fará tratamento até ficar curado. A placenta e o cordão umbilical do bebê serão recolhidos para exames no laboratório e será tirado sangue do bebê também para exame e também líquido da coluna e são feitas radiografias, para confirmar a doença no bebê, mas que nada disso coloca em risco a saúde física ou mental do bebê.

Esta pesquisa não modificará em nada seu atendimento nem o do seu bebê, todos os exames e tratamentos que serão realizados ocorrerão em razão da doença e nenhum exame ou tratamento necessário por qualquer motivo deixará de ser realizado. Não haverá nenhum custo para você e seus familiares.

Se a senhora não concordar em participar da pesquisa também não alterará em nada qualquer tratamento ou exame que seja necessário.

Eu.....estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios, que tenho com a minha participação, concordo em dele participar e por isso eu **DOU MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO**, assinando este termo em duas vias, ficando uma cópia comigo.

| |
|---|
| Endereço do(a) participante-voluntário(a) Domicílio: (rua, praça, conjunto): Bloco: /Nº: /Complemento: Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone: Ponto de referência: |
| Contato de urgência: Sr(a). Linda Délia Carvalho de Oliveira Pedrosa Domicílio: Cond. Aldebaran Beta Complemento: Qd C, Lote 2 Bairro: Serraria CEP: 57.080-900 Cidade: Maceió-AL Telefones: (082) 3358-5294 e 99838093 Ponto de referência: Entrada após o Cemitério Parque das Flores na Avenida Fernandes Lima. |

Endereço da responsável pela pesquisa: Dra. Linda Délia Carvalho de Oliveira Pedrosa
Instituição: Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - Universidade Federal de Alagoas
Endereço Av. Lourival de Melo Mota S/N Bairro: Tabuleiro do Martins /CEP: 57072-900/Cidade: Maceió Alagoas Telefones p/contato: 082-3322-2344
ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNCISAL.

Maceió, _____, _____/_____/200_ .

Assinatura ou impressão datiloscópica do voluntário (a)

Assinatura ou impressão datiloscópica do responsável, caso menor ou incapaz.

Assinatura ou impressão datiloscópica Testemunha

Assinatura ou impressão datiloscópica Testemunha

Apêndice C : Questionário da pesquisa

SÍFILIS CONGÊNITA: FATORES DE RISCO NAS GESTANTES ADMITIDAS EM MATERNIDADES DE MACEIÓ, ALAGOAS E VALIDAÇÃO DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ADOTADOS NO BRASIL. QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

QUESTIONÁRIO |__|__|__|__|__| (preenchido pelo coordenador)

TIPO DE QUESTIONÁRIO |__|__| 1- Caso 2- Controle

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO

- Consultar o prontuário antes da entrevista para verificar se houve óbito do RN e anotar o nome da gestante/puérpera
- Para todo questionário, preencher 8 para não se aplica e 9 para não informado.
- Leia o manual atentamente antes do preenchimento do questionário e em caso de dúvidas.

I. Identificação do questionário

| | | | |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 1. Hospital | | código | __ __ __ |
| 2. Município | | código | __ __ __ __ |
| 3. Nº do Prontuário | | | __ __ __ __ __ __ __ |
| 4. Entrevista em | __ __ __ / __ __ __ / __ __ | 5. Entrevistador (nome) | código __ __ |
| 6. Revisado por | | 7. Data | __ __ __ / __ __ __ / __ __ |
| 8. Digitado em | __ __ __ / __ __ __ / __ __ | 9. Digitador | código __ __ |

II. Identificação da mulher e dados sócio-demográficos

Nós vamos fazer algumas perguntas sobre você, sua família e sua residência.

| Variáveis biológicas e sociais | codificação |
|----------------------------------|-------------------|
| 10. Qual o seu nome? | __ __ __ __ __ __ |
| 11. Qual o nome do seu parceiro? | __ __ __ __ __ __ |

| | |
|---|-----------------------|
| 12. Qual a sua idade em anos completos? _ _ _ _ | _ _ _ |
| 13. Qual a data de seu nascimento? _ _ _ _ _ _ _ _ _ | _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ |
| 14. Qual o seu endereço atual? | |
| 15. Bairro | _ _ _ _ _ _ |
| 16. Telefone para contato: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ | |
| 17. Pontos de referência: | |
| 18. Caso seja no município de Maceió, anotar o Distrito sanitário (PREENCHIDO PELO COORDENADOR) | _ _ _ _ |
| 19. Município de residência: | _ _ _ _ _ _ |
| 20. A casa onde você mora é : 1. própria 2. alugada 3. emprestada 4. financiada (CEF ou órgão similar) _ _ _ _ | _ _ _ |
| 21. Qual o curso mais elevado que você frequentou no qual concluiu pelo menos uma série? 1. Alfabetização de adultos 2. Antigo primário 3. Antigo ginásio 4. Antigo clássico, científico, etc. 5. Ensino fundamental ou 1º grau 6. Ensino médio ou 2º grau 7. Pré-vestibular 8. Superior – graduação 9. Mestrado ou doutorado 10. Não concluiu nenhuma série _ _ _ _ | _ _ _ _ |
| 22. Qual a última série ou ano que você concluiu com aprovação? 1. Primeira 2. Segunda 3. Terceira 4. Quarta 5. Quinta 6. Sexta 7. Sétima 8. Oitava 9. Curso não seriado _ _ _ _ 10. Nenhuma | _ _ _ _ |
| 23. Anos de estudo (preenchido pelo coordenador) _ _ _ _ _ _ _ _ | _ _ _ _ |

| | | |
|--|----|-------|
| 2. não | __ | |
| 37. Quantos parceiros sexuais você teve no último ano? | | __ __ |
| 38. Comportamento sexual materno (preenchido pelo coordenador) | | |
| 1. de risco (mãe sem parceiro fixo, > 1 parceiro na gestação) | | __ |
| 2. sem risco | | |
| 39. Há quanto tempo você convive com seu atual parceiro? | | __ __ |
| 40. Ele já foi casado ou teve algum relacionamento estável antes? | | |
| 1. sim | | __ |
| 2. não | __ | |
| 3. não sabe informar | | |
| 41. Você acha que, durante o período em que vocês se relacionam, seu parceiro teve outros relacionamentos? | | __ |
| 1. sim | | |
| 2. não | __ | |
| 42. Você acredita que seu parceiro teve algum relacionamento com parceiros do mesmo sexo? | | __ |
| 1. sim | __ | |
| 2. não | | |
| 43. Comportamento sexual do parceiro (preenchido pelo coordenador) | | |
| 1. de risco (parceiro com outros relacionamentos, relacionamento com parceiros do mesmo sexo) | | __ |
| 2. sem risco | | |

| | | |
|--|-----------------|-------|
| 44. Quantos anos você tinha quando engravidou pela primeira vez? | __ __ | __ __ |
| 45. Com essa gravidez, quantas vezes você já ficou grávida? | __ __ | __ __ |
| 46. Quantos filhos nasceram vivos? | __ __ | __ __ |
| 47. Perdeu algum filho no fim da gravidez ou no parto? | | __ |
| 1. Sim | | |
| 2. Não >>> vá para a questão 49 | __ | |
| 48. Quantos filhos você perdeu no fim da gravidez ou no parto? | __ __ | __ __ |
| 49. Você já perdeu algum filho com pouco tempo de nascido? | | __ |
| 1. Sim | | |
| 2. Não >>> vá para a questão 51 | __ __ | |
| 50. Quantos filhos você perdeu com pouco tempo de nascido? | __ __ | __ __ |
| 51. Você tem quantos filhos? | __ __ | __ __ |
| 52. Já teve algum aborto? | | __ |
| 1. Sim | | |
| 2. Não >>> vá para questão 56 | __ | |
| 53. Quantos abortos foram naturais e sem nenhuma causa aparente? | __ __ | __ __ |
| 54. Já provocou algum aborto? | | __ |
| 1. Sim | | |
| 2. Não >>> vá para questão 56 | __ | |
| 55. Quantos abortos foram provocados? | __ __ | __ __ |
| 56. Teve algum bebê que nasceu antes do tempo (prematureo)? | | __ |
| 1. Sim | | |
| 2. Não >>> vá para questão 58 | __ | |
| 57. Quantos bebês nasceram antes do tempo? | __ __ | __ __ |
| 58. Quando foi seu último parto, antes deste? (mês/ano) | __ __ / __ __ | __ __ |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | / ____ ____ _ | | | | |
| 59. Você tem alguma doença que faça você tomar remédio todos os dias ou quase sempre? 1. Sim 2. Não >>> a questão 61 ____ | ____ | | | | |
| ATENÇÃO: Registre a doença e os medicamentos da forma como informado pela entrevistada. Se a mãe referir ou comprovar ser portadora de doenças auto-imunes (ex. LES - lupus eritematoso sistêmico), hanseníase ou doenças virais (ex.hepatite viral B ou C), VOCE DEVE Informar imediatamente ao COORDENADOR, pois estas doenças podem mascarar o resultado do VDRL. | | | | | |
| 60. Caso tenha, diga qual a doença e que remédios toma? _____ _____ _____ | | | | | |
| 61. Você teve alguma doença durante esta gravidez? 1. Sim 2. Não >>> questão 63 ____ | ____ | | | | |
| 62. Caso tenha adoecido, diga qual foi a doença que você teve? _____ _____ _____ | ____ ____ | | | | |
| 63. Você lembra a data da última menstruação antes desta gravidez? 1. sim 2. Não >>> vá para a questão 66 ____ | ____ | | | | |
| 64. Qual a data da última menstruação antes desta gravidez? (mês/ano) ____ ____ / ____ ____ | <table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr><tr><td> </td><td> </td></tr></table> | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| 65. Idade Gestacional em semanas: ____ ____ semanas (A partir da DUM, verificar no prontuário da gestante) | ____ ____ | | | | |

IV. Assistência pré-natal

Agora vamos fazer algumas perguntas sobre o seu acompanhamento de pré-natal

| | |
|--|-----------|
| 66. Você fez pré-natal? 1. Sim >>> vá para a questão 68 2. Não ____ | ____ |
| 67. Por que você não fez o pré-natal? | ____ ____ |
| 68. Aonde você fez o pré-natal? 1. Hospital 2. Posto de saúde 3. PSF 4. Outro: _____ ____ | ____ |
| 69. Trouxe o cartão do pré-natal para maternidade? 1. Sim 2. Não ____ 3. Não tem o cartão | ____ |
| 70. A partir de que mês de gestação começou o pré-natal? 1. Do 1° ao 3° mês de gravidez (1° trimestre) (especificar o mês) _____ 2. Do 4° ao 6° mês de gravidez (2° trimestre) (especificar o mês) _____ 3. Do 7° ao 9° mês de gravidez (3° trimestre) (especificar o mês) _____ | ____ |
| 71. Quantas consultas de pré-natal você fez? ____ ____ | ____ ____ |

| <p>72. Você fez as consultas de pré-natal até o final da gravidez? 1. Sim >>> vá para questão 74 2. Não _____</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------|----------|--|--|----------|--|--|----------|--|--|----------|--|--|----------|--|--|----------|--|--|--------------|
| <p>73. Por que você abandonou as consultas de pré-natal?</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>74. O médico (a) ou enfermeira (o) que lhe acompanhou no pré-natal foi: 5. Sempre o mesmo _____ 6. Às vezes o mesmo _____ 7. Nunca o mesmo _____ 8. Só foi a uma consulta _____ 9. Outra _____ _____</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>75. O lugar aonde você fez o pré-natal foi o mesmo do parto? 1. Sim 2. Não _____</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>76. Você fez exames de sangue durante o pré-natal? 1. Sim 2. Não _____</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>77. O médico (a) ou enfermeira(o) que lhe acompanhou no pré-natal aconselhou sobre a realização de exames para saber se você tinha sífilis (VDRL)? 1. Sim 2. Não</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>78. Você fez exames para saber se você tinha sífilis (VDRL)? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe >>> Se 2 ou 3, vá para questão 84 _____</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>79. Qual foi o resultado do exame para sífilis? (Se negativo, vá para questão 84) VERIFICAR NO CARTÃO DA GESTANTE</p> <table border="1" data-bbox="183 1211 1058 1617"> <thead> <tr> <th>DATA</th> <th>EXAME REALIZADO</th> <th>RESULTADO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>__/__/__</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | DATA | EXAME REALIZADO | RESULTADO | __/__/__ | | | __/__/__ | | | __/__/__ | | | __/__/__ | | | __/__/__ | | | __/__/__ | | | <p>_____</p> |
| DATA | EXAME REALIZADO | RESULTADO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| __/__/__ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| __/__/__ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| __/__/__ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| __/__/__ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| __/__/__ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| __/__/__ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>80. Você realizou o tratamento para sífilis durante o pré-natal? Tomou alguma injeção ou remédio na boca para tratar sífilis? 1. Sim >>> vá para questão 82 2. Não _____</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>81. Por que você não realizou o tratamento?</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>82. O seu companheiro recebeu tratamento para sífilis? 1. Sim 2. Não _____</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>83. Por que ele não realizou o tratamento?</p> | <p>_____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. Sífilis Materna durante a gestação:

Este bloco de questões será respondido pelas gestantes que relataram ter ao menos um resultado de VDRL positivo durante a gestação.

| <p>84. GESTANTE COM VDRL POSITIVO NA GESTAÇÃO</p> <p>1. Sim _____</p> <p>2. Não _____</p> | <p> ____ </p> | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------------|----------------|----------------|--------------------|-------|----------------|-------|-------|----------------|-------|-------|----------------|-------|-------|---------------|
| <p>85. Caso positivo, anotar a data de realização e a titulação: VERIFICAR NO CARTÃO DA GESTANTE</p> <table border="1" data-bbox="236 591 965 689"> <tr> <th>DATA</th> <th>TITULAÇÃO VDRL</th> </tr> <tr> <td>____/____/____</td> <td>_____</td> </tr> </table> | DATA | TITULAÇÃO VDRL | ____/____/____ | _____ | <p> ____ ____ </p> | | | | | | | | | | | |
| DATA | TITULAÇÃO VDRL | | | | | | | | | | | | | | | |
| ____/____/____ | _____ | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>86. Caso VDRL positivo, os exames foram repetidos? VERIFICAR TAMBÉM NO CARTÃO DA GESTANTE</p> <p>1. Sim _____</p> <p>2. Não _____</p> | <p> ____ </p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>87. Caso tenham sido repetidos, anotar as datas e resultados dos exames seguintes: VERIFICAR NO CARTÃO DA GESTANTE</p> <table border="1" data-bbox="164 896 1038 1182"> <thead> <tr> <th>DATA</th> <th>EXAME REALIZADO</th> <th>RESULTADO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>____/____/____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table> | DATA | EXAME REALIZADO | RESULTADO | ____/____/____ | _____ | _____ | ____/____/____ | _____ | _____ | ____/____/____ | _____ | _____ | ____/____/____ | _____ | _____ | <p> ____ </p> |
| DATA | EXAME REALIZADO | RESULTADO | | | | | | | | | | | | | | |
| ____/____/____ | _____ | _____ | | | | | | | | | | | | | | |
| ____/____/____ | _____ | _____ | | | | | | | | | | | | | | |
| ____/____/____ | _____ | _____ | | | | | | | | | | | | | | |
| ____/____/____ | _____ | _____ | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>88. Recebeu alguma medicação? VERIFICAR TAMBÉM NO CARTÃO DA GESTANTE</p> <p>1. Sim _____</p> <p>2. Não _____</p> | <p> ____ </p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>89. Medicação recebida: VERIFICAR TAMBÉM NO CARTÃO E NO PRONTUÁRIO DA GESTANTE</p> <p>Que tipo de medicamento você tomou? _____</p> <p>Foram injeções ou comprimidos? _____</p> <p>Qual a dose de medicamento que você recebeu? _____</p> <p>Qual o intervalo entre as medicações? _____</p> <p>Em que data tomou a medicação: _____</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>90. Medicação recebida: (para ser preenchida pelo coordenador)</p> <p>1. sim _____</p> <p>2. não _____</p> | <p> ____ </p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>91. Recebeu alguma orientação médica sobre o tratamento e outros cuidados que deveria ter para ficar boa da doença?</p> <p>1. Sim _____</p> <p>2. Não >>> vá para a questão 93 _____</p> | <p> ____ </p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>92. Que tipo de orientação recebeu durante o tratamento na gestação?</p> <p>1. tratamento do parceiro <input type="checkbox"/></p> <p>2. uso de preservativo (camisinha) <input type="checkbox"/></p> <p>3. outra, especificar: _____ <input type="checkbox"/></p> <p>4. todas as alternativas. <input type="checkbox"/></p> | <p> ____ </p> <p> ____ </p> <p> ____ </p> <p> ____ </p> | | | | | | | | | | | | | | | |

| 93. Seu parceiro realizou exame para saber se tinha sífilis (VDRL)? 1. Sim 2. Não >>> vá para a questão 95 _____ | _____ | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|--|-------------|
| 94. Caso afirmativo, perguntar quando e o resultado do exame: VERIFICAR TAMBÉM NO CARTÃO DA GESTANTE <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><th>DATA</th><th>TITULAÇÃO VDRL</th></tr><tr><td>____/____/____</td><td></td></tr></table> | DATA | TITULAÇÃO VDRL | ____/____/____ | | _____ _____ |
| DATA | TITULAÇÃO VDRL | | | | |
| ____/____/____ | | | | | |
| 95. Seu parceiro recebeu o tratamento? 1. Sim 2. Não >>> vá para a questão 101 _____ | _____ | | | | |
| 96. Caso afirmativo qual o remédio que o parceiro tomou? VERIFICAR TAMBÉM NO CARTÃO DA GESTANTE E NO PRONTUÁRIO DA GESTANTE Que tipo de medicamento ele tomou? _____ Foram injeções ou comprimidos? _____ Qual a dose de medicamento que ele recebeu? _____ Qual o intervalo entre as medicações? _____ Em que data tomou a medicação: _____ | | | | | |
| 97. Tratamento do parceiro: (para ser preenchida pelo coordenador) 1. sim 2. não _____ | _____ | | | | |
| 98. Seu parceiro repetiu o exame de sífilis (VDRL), depois de ter feito o tratamento? 1. Sim 2. Não >>> vá para a questão 100 _____ | _____ | | | | |
| 99. Caso afirmativo, informar: VERIFICAR TAMBÉM NO CARTÃO DA GESTANTE <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><tr><th>DATA</th><th>TITULAÇÃO VDRL</th></tr><tr><td>____/____/____</td><td></td></tr></table> | DATA | TITULAÇÃO VDRL | ____/____/____ | | _____ |
| DATA | TITULAÇÃO VDRL | | | | |
| ____/____/____ | | | | | |
| 100. Após o tratamento passou a usar preservativo (camisinha) nas relações sexuais com seu parceiro? 1. Sim 2. Não _____ | _____ | | | | |
| 101. Por que seu parceiro não fez o tratamento de sífilis? _____ _____ _____ | | | | | |

VI. Dados comportamentais

Agora vamos fazer algumas perguntas sobre o uso de fumo e bebida alcoólica antes e durante esta gravidez.

| | |
|---|-------|
| 102. Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1. sim 2. não >>> dirija-se ao item 108. _____ | _____ |
| 103. Já houve período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool? 1. sim 2. não _____ | _____ |

| | |
|---|-------------|
| <p>104. Nos últimos três meses, com que frequência você tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. todos os dias 2. quase todos os dias 3. 3 a 4 dias por semana 4. 1 a 2 dias por semana 5. uma vez por mes 6. menos de uma vez por mes. ____ | ____ |
| <p>105. Nos dias em que você bebeu nos últimos três meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia?</p> <p> ____ ____ </p> | ____ ____ |
| <p>106. Você tomou bebida alcoólica durante a gravidez?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não ____ | ____ |
| <p>107. Você achava que deveria ter reduzido ou parado de beber durante a gravidez?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não ____ | ____ |
| <p>108. Você já tentou fumar ou provou cigarros mesmo um ou dois tragos?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sim 2. não ____ | ____ |
| <p>109. Quantos anos você tinha quando fumou pela primeira vez?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eu nunca fumei cigarros 2. 10 ou mais jovem 3. 11–15 4. 16–17 5. 18–19 6. 20–24 7. 25–29 8. 30 ou mais velho ____ | ____ |
| <p>110. Nos últimos 30 dias (um mês), quantos dias você fumou cigarros?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 0 dias 2. 1 ou 2 dias 3. 3 a 5 dias 4. 6 a 9 dias 5. 10 a 19 dias 6. 20 a 29 dias 7. Todos 30 dias ____ | ____ |
| <p>111. Você fumava antes de engravidar?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não >>> vá para questão 117 ____ | ____ |
| <p>112. Quantos cigarros você fumava por dia antes de engravidar?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <10 2. 10 a 20 3. >20 ____ | ____ |
| <p>113. Há quantos anos você fumava?</p> <p> ____ ____ </p> | ____ ____ |
| <p>114. Você fumou durante a gravidez?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não >>> vá para a questão 117 ____ | ____ |
| <p>115. Durante que período fumou?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Toda a gestação 2. Parou no _____ mês ____ | ____ |

| | |
|--|---------------|
| 116. Quantos cigarros você fumou (média) por dia durante a gravidez? _____ _____ | _____ _____ |
| <i>"Hoje em dia é muito comum que as pessoas já tenham experimentado algum tipo de droga, como a maconha, crack e a cocaína. As duas próximas perguntas são sobre o uso dessas substâncias. Essas questões são muito importantes para a gente. Gostaria de lembrar que, como todo o resto do questionário, essas informações serão conhecidas apenas pela equipe que está pesquisando e somente serão usadas para o estudo".</i> | |
| 117. Você alguma vez na vida usou drogas? 1. Sim 2. Não >>> vá para questão 122 _____ | _____ |
| 118. Que tipo de droga ? | _____ _____ |
| 119. Alguma vez na vida você usou droga na veia? 1. Sim 2. Não _____ | _____ |
| 120. E durante esta gravidez, usou algum tipo de droga? 1. Sim 2. Não >>> vá para a questão 122 _____ | _____ |
| 121. Que tipo de droga? | _____ _____ |
| 122. Seu companheiro ou algum dos seus parceiros sexuais usa ou usou droga na veia? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe _____ | _____ |

RESULTADO DOS EXAMES MATERNOS REALIZADOS NA ADMISSÃO NA MATERNIDADE NA DATA DO PARTO

123. **VDRL MATERNO:**

1. **POSITIVO**
2. NEGATIVO |_____|

ATENÇÃO: NAS MATERNIDADES PRIVADAS: SANTA CASA, UNIMED, MEMORIAL ARTHUR RAMOS E MONTE CRISTO, CONSIDERAR O RESULTADO DO ULTIMO VDRL REALIZADO PELA GESTANTE NO PRE-NATAL (VERIFICAR NO CARTÃO OU O PRÓPRIO EXAME) SE REALIZADO NOS ÚLTIMOS 30 DIAS ANTES DA DATA DO PARTO OU ABORTO.

124. Titulação:

| DATA | TITULAÇÃO VDRL |
|----------------|----------------|
| ____/____/____ | |

125. SOROLOGIA PARA HIV

1. POSITIVA
2. NEGATIVA
3. NÃO REALIZADA |_____|

ATENÇÃO PESQUISADOR DE CAMPO: O QUESTIONÁRIO DE CASOS E CONTROLES SE ENCERRA AQUI. SE ESTA ENTREVISTADA FOR UM CASO, ENTREGUE IMEDIATAMENTE ESTE FORMULÁRIO AO PEDIATRA PESQUISADOR RESPONSÁVEL POR ESTE HOSPITAL PARA QUE SEJAM COMPLETADOS OS DADOS DO PACIENTE (NEONATO, ABORTO, NATIMORTO).

ASSINATURA DO ENTREVISTADOR E DATA

PARA SER REALIZADO NOS FILHOS DAS MÃES COM VDRL POSITIVO NA MATERNIDADE

VARIÁVEIS RELACIONADAS AO CONCEPTO

| | |
|--|---|
| 126. DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ | 127. Condições de nascimento: 1. nativo 2. natimorto 3. Aborto _____ |
|--|---|

128. Medidas Antropométricas:

Peso (g) _____ Estatura (cm) _____
 PC (cm) _____ PT (cm) _____

129. Sexo
 1 MASCULINO
 2 FEMININO
 3 INDETERMINADO _____

130. Idade Gestacional: _____ s
 Capurro: _____ semanas New Ballard: _____ semanas

AS INFORMAÇÕES A SEGUIR SERÃO COLETADAS A PARTIR DO EXAME FÍSICO DO NEONATO OU NATIMORTO E SEUS PRONTUÁRIOS
(Exame físico nas primeiras 24h de vida)

| | |
|---|---|
| 131. Malformações congênicas 1. sim 2. não _____ | Caso a resposta seja afirmativa, Descrever a malformação encontrada: _____ _____ _____ |
|---|---|

| | |
|---|--|
| 132. Evidência clínica de sífilis congênita | Anotar o resultado do primeiro exame realizado. Descrever as alterações e valores encontrados e a data de realização dos exames |
| Data de realização do exame: | |

| | |
|--|--|
| Aspecto Geral, Estado Geral, icterícia, obstrução nasal, coriza, febre | |
|--|--|

| | |
|------------------------|--|
| Lesões cutâneo-mucosas | |
|------------------------|--|

| | |
|--------------------------|--|
| Aparelho cardio vascular | |
|--------------------------|--|

| | |
|-----------------------|--|
| Aparelho Respiratório | |
|-----------------------|--|

| | |
|--|--|
| Abdome: presença de ascite, hepatoesplenomegalia | |
|--|--|

| | |
|--|--|
| Extremidades (pseudoparalisia, dor ao manuseio, irritabilidade intensa e/ou Sinal de Monro unilateral) | |
|--|--|

| | |
|--------------|--|
| Adenomegalia | |
| hemorragia | |

| | |
|---|---|
| Hidropsia fetal | |
| Comprometimento SNC convulsões abaulamento de fontanela anterior, irritabilidade (resposta exagerada aos estímulos) ou hipoatividade | |
| 133 Evidência clínica de sífilis congênita: _____ 1. sim 2. não _____ (preenchido pelo coordenador) | 1 presente 2 ausente → Lesões cutâneo-mucosas, caso presentes descrever: _____ _____ Desconforto respiratório _____ _____ Pneumonia Alba _____ _____ Coriza sífilítica _____ _____ Obstrução Nasal bilateral _____ _____ Hepatomegalia: _____ _____ Esplenomegalia _____ _____ Febre _____ _____ Lesões ósseas (pseudoparalisia, dor ao manuseio, irritabilidade intensa e/ou Sinal de Monro unilateral) _____ _____ Icterícia _____ _____ Adenomegalia generalizada _____ _____ Hemorragia – em qualquer sítio sem causa aparente _____ _____ Hidropsia fetal _____ _____ Comprometimento SNC convulsões abaulamento de fontanela anterior, irritabilidade (resposta exagerada aos estímulos) ou hipoatividade. _____ _____ |
| 134. Evidência laboratorial de SC: | Anotar o resultado do primeiro exame realizado. Descrever as alterações e valores encontrados e a data de realização dos exames: |
| Data de realização do exame: | |
| Hemograma: | |
| Proteína C reativa | |
| Bilirrubinas | |
| TGO | |
| TGP | |
| GGT | |
| 135. Evidência laboratorial de SC: _____ 1. sim 2. não _____ (preenchido pelo coordenador) | 1. normal 2 alterado → Hemograma: _____ _____ Proteína C reativa _____ _____ Bilirrubinas _____ _____ TGO/TGP _____ _____ GGT _____ _____ |
| 136. Evidência Liquórica de SC | Anotar o resultado do primeiro exame realizado. Descrever as alterações e valores encontrados e a data de realização dos exames: |
| Data de realização do exame: | |
| Aspecto do LCR | |
| VDRL no LCR | |
| Celularidade | |

| | |
|---|---|
| Proteinorraquia | |
| Glicorraquia | |
| 137. Evidência Liquórica de SC 1. sim 2. não _____ (preenchido pelo coordenador) | 1 presente 2 ausente VDRL positivo _____ Leucócitos \geq 25 leucócitos/mm ³ _____ Proteínas > 150mg/dl _____ |
| 138. Evidência radiológica de SC | Anotar o resultado do primeiro exame realizado. Descrever as alterações e valores encontrados e a data de realização dos exames: |
| Data de realização do exame: | |
| Rx de tórax | |
| Rx de ossos longos | |
| 139. Evidência radiológica de SC 1. sim 2. não (preenchido pelo coordenador) | 1 normal 2 alterado RX de tórax _____ RX de ossos longos _____ |
| OBS: | |
| ASSINATURA DO MÉDICO E DATA | |
| | código __ __ |
| EXAMES COMPROBATÓRIOS DE SC (PREENCHIDO PELO COORDENADOR) | |
| 141. 2º VDRL MATERNO (LIKA) PARA TODOS OS CASOS E 1 CONTROLE | <input type="checkbox"/> |
| 142. FTA-ABS MATERNO (LIKA) PARA TODOS OS CASOS | <input type="checkbox"/> |
| 143. ANATOMO-PATOLÓGICO DA PLACENTA 1. POSITIVO 2. NEGATIVO 8. NÃO SE APLICA 9. NÃO REALIZADO | <input type="checkbox"/> |
| 144. FTA-ABS 19S IgM 1. POSITIVO 2. NEGATIVO 8. NÃO SE APLICA 9. NÃO REALIZADO | <input type="checkbox"/> |
| 145. MICRO-HEMAGLUTINAÇÃO PARA <i>T. pallidum</i> 1. POSITIVO 2. NEGATIVO 8. NÃO SE APLICA 9. NÃO REALIZADO | <input type="checkbox"/> |

| | |
|--|--------------------------|
| 146. PCR- <i>T. Pallidum</i> 1. POSITIVO 2. NEGATIVO 8. NÃO SE APLICA 9. NÃO REALIZADO | <input type="checkbox"/> |
| 147. CASO CONFIRMADO 1. SIM 2. NÃO | <input type="checkbox"/> |
| COORDENADOR | |

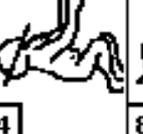
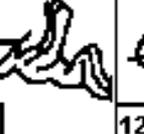
Apêndice D: Neonato com lesões plantares sugestivas de pênfigo sifilítico



8. ANEXOS

Anexo A: Método de Capurro e de New Ballard para avaliação clínica da idade gestacional no neonato.

CAPURRO:

| | | EDAD GESTACIONAL | | | | | |
|------------------------|--------------------------|---|---|--|---|---|---|
| SOMATICO Y NEUROLOGICO | A | FORMA DEL PEZON. | Pezón- apenas visible. No se visualiza Areola. | Pezón bien definido Areola. 0.75 cm. | Areola bien definida. No sobresaliente. 0.75 cm. | Areola sobresaliente. 0.75 cm. | |
| | | | 0 | 5 | 10 | 15 | |
| | | TEXTURA DE LA PIEL. | Muy fina Gelatinosa. | Fina y Lisa. | Lisa y moderadamente gruesa Descamación superficial. | Gruesa, rígida surcos superficiales. Descamación superficial. | Gruesa y Apegaminada |
| | | | 0 | 5 | 10 | 18 | 22 |
| | | FORMA DE LA OREJA. | Plana y sin forma. | Inicio engrosamiento del borde. | Engrosamiento Incompleto sobre mitad anterior. | Engrosada e incurvada totalmente. | |
| | | | 0 | 5 | 10 | 24 | |
| | | TAMAÑO DEL TEJIDO MAMARIO. | No palpable | Diámetro 0.5 cm. | Diámetro 0.5-1.0 cm. | Diámetro > 1.0 cm. | |
| | | | 0 | 5 | 10 | 15 | |
| | | PLIEGUES PLANTARES. | Ausentes | Pequeños surcos rojos en mitad anterior | Surcos rojos definidos en mitad ant. Surcos 1/3 anterior. | Surcos sobre mitad anterior. | Surcos profundos que sobrepasan 1/2 anterior. |
| | | | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 |
| | SIGNO: "DE LA BUFANDA" |  |  |  |  | | |
| | | 0 | 6 | 12 | 18 | | |
| | SIGNO: "CABEZA EN GOTA". |  |  |  |  | | |
| | | 0 | 4 | 8 | 12 | | |

METODO DE CAPURRO PARA EVALUAR LA EDAD GESTACIONAL

Extraído de: CAPURRO, H. et al. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the born infant. *The Journal of Pediatrics*. V.93, n.1, p.120-122, 1978.

NEW BALLARD:

Neuromuscular Maturity

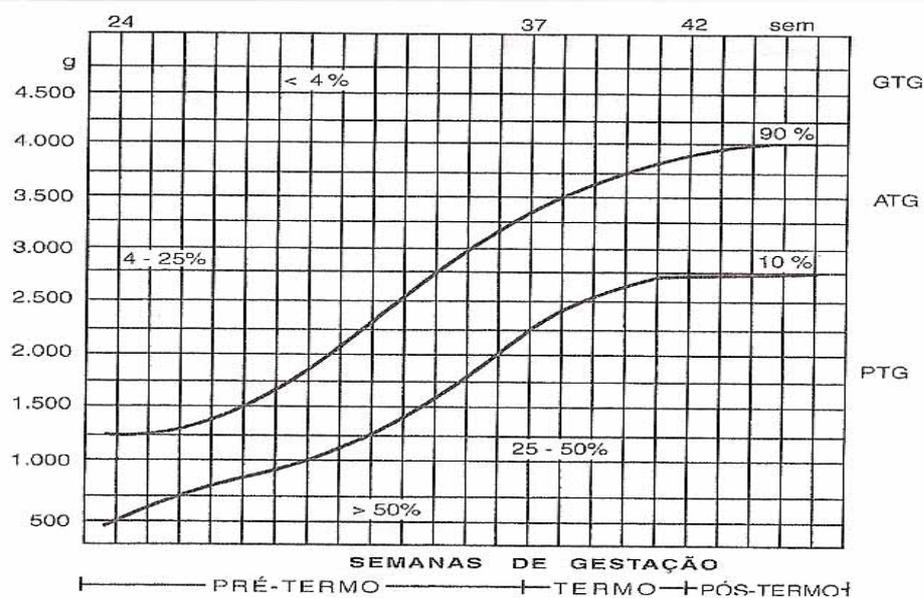
| Score | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------|------|------|-----------|-----------|----------|------|------|
| Posture | | | | | | | |
| Square window (wrist) | >90° | 90° | 60° | 45° | 30° | 0° | |
| Arm recoil | | 180° | 140°-180° | 110°-140° | 90°-110° | <90° | |
| Popliteal angle | 180° | 160° | 140° | 120° | 100° | 90° | <90° |
| Scarf sign | | | | | | | |
| Heel to ear | | | | | | | |

Physical Maturity

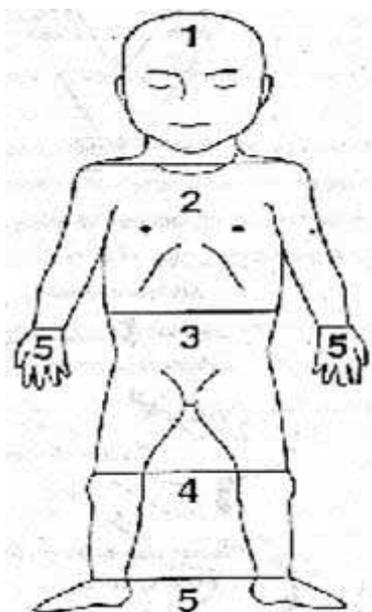
| Skin | Sticky, friable, transparent | Gelatinous, red, translucent | Smooth, pink; visible veins | Superficial peeling and/or rash; few veins | Cracking, pale areas; rare veins | Parchment, deep cracking; no vessels | Leathery, cracked, wrinkled |
|-------------------|---------------------------------------|--|--|--|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Lanugo | None | Sparse | Abundant | Thinning | Bald areas | Mostly bald | Maturity Rating |
| Plantar surface | Heel-toe 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2 | > 50 mm, no crease | Faint red marks | Anterior transverse crease only | Creases anterior 2/3 | Creases over entire sole | |
| Breast | Imperceptible | Barely perceptible | Flat areola, no bud | Stippled areola, 1-2 mm bud | Raised areola, 3-4 mm bud | Full areola, 5-10 mm bud | 0 24 |
| Eye/Ear | Lids fused loosely: -1 tightly: -2 | Lids open; pinna flat; stays folded | Slightly curved pinna; soft; slow recoil | Well curved pinna; soft but ready recoil | Formed and firm, instant recoil | Thick cartilage, ear stiff | 5 26 |
| Genitals (male) | Scrotum flat, smooth | Scrotum empty, faint rugae | Testes in upper canal, rare rugae | Testes descending, few rugae | Testes down, good rugae | Testes pendulous, deep rugae | 10 28 |
| Genitals (female) | Clitoris prominent, labia flat | Clitoris prominent, small labia minora | Clitoris prominent, enlarging minora | Majora and minora equally prominent | Majora large, minora small | Majora cover clitoris and minora | 15 30 |
| | | | | | | | 20 32 |
| | | | | | | | 25 34 |
| | | | | | | | 30 36 |
| | | | | | | | 35 38 |
| | | | | | | | 40 40 |
| | | | | | | | 45 42 |
| | | | | | | | 50 44 |

Modificado de Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: "New Ballard score, expanded to include extremely premature infants." *The Journal of Pediatrics* 119(3): 417-423, 1991

Anexo B: Curva de Lubchenco crescimento intra-uterino para avaliação da adequação de peso em relação a idade gestacional no neonato: Lubchenco 1966.



Anexo C: Zonas de Kramer para avaliação clínica da progressão crânio-caudal de icterícia no neonato:



- 1- Zona I: cabeça e pescoço.
- 2- Zona II: tronco até umbigo
- 3- Zona III: Do umbigo ao joelho
- 4- Zona IV: Braços e pernas
- 5- Zona V: Mãos e pés

Adaptado de Kramer: AJDC 1069;118:454 y Finn: Acta Obstet Gynecol Scand 1975; 54:329.

| | | Concentração de bilirrubina média estimada clinicamente (mínimo e máximo) |
|--------|-----------------------------------|---|
| Zona 1 | Cabeça e pescoço | 5,0 (4,3-7,8mg/dl) |
| Zona 2 | Até cicatriz umbilical | 8,9 (5,4-12,2 mg/dl) |
| Zona 3 | Até joelhos e cotovelo | 11,8 (8,1-16,5 mg/dl) |
| Zona 4 | Até tornozelos e punhos | 15 (11,1-18,8 mg/dl) |
| Zona 5 | Plantas dos pés e palmas das mãos | BI > 15 mg/dl |

Anexo D: Escore hematológico de Rodwell para diagnóstico de infecção neonatal

| ESCORE HEMATOLÓGICO DE RODWELL | |
|--------------------------------|---|
| I:T | $\uparrow \geq 0,2$ |
| Total de PMN | \uparrow ou \downarrow (gráf. 1 e 2) |
| I:M | $\geq 0,3$ |
| PMN imaturos | \uparrow (gráf. 3) |
| Total de leucócitos | \uparrow ou \downarrow (≤ 5.000 em qualquer idade ou ≥ 25.000 ao nascimento, 30.000 12-24h e 21.000 do 2º dia em diante) |
| Alterações degenerativas | Vacuolização ou granulações tóxicas grosseiras |
| Plaquetas | ≤ 150.000 |

Gráficos 2 e 3. Escore hematológico de Rodwell para diagnóstico de infecção neonatal

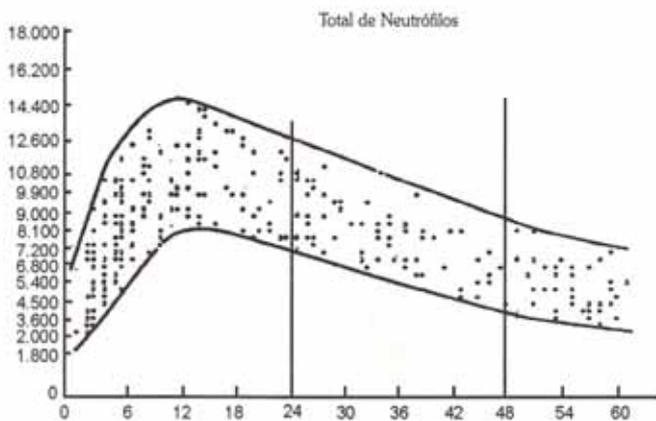


Gráfico 2: Valores de referência da contagem global de neutrófilos nas primeiras horas de vida

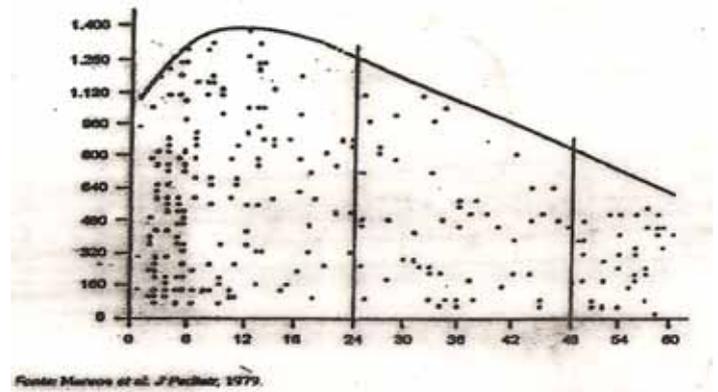
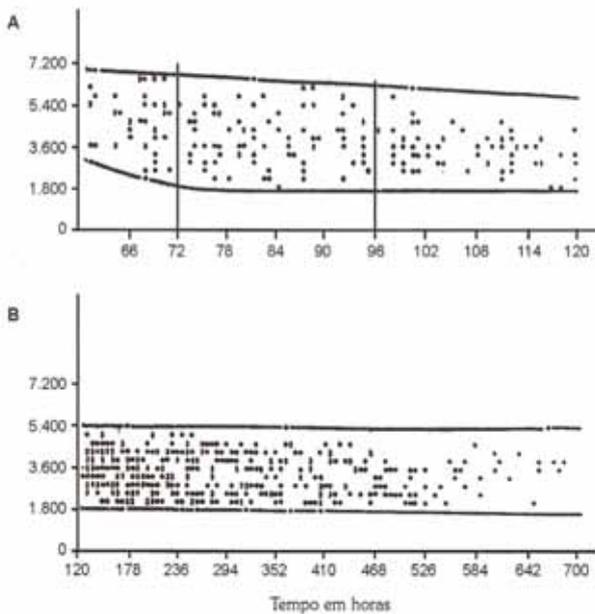


Gráfico 3: Valores de referência para neutrófilos imaturos nas primeiras 60 h de vida

Anexo E: Valores de referência para exames laboratoriais no período neonatal.

| VARIÁVEL | VALORES REFERÊNCIA | | | |
|---------------------------|--|----------|---------|----------|
| | PRÉ-TERMO | | TERMO | |
| | 0-1 dia | 1-2 dias | 0-1 dia | 1-2 dias |
| TGO (AST) | 20-65 UI/l em qualquer idade | | | |
| TGP (ALT) | 1-25 UI/l em qualquer idade | | | |
| GGT | <271UI/l | | | |
| Proteína C reativa | <6mg/dl | | | |
| Bilirrubina total (BT) | <8mg/dl | <12mg/dl | <6mg/dl | <8mg/dl |
| Bilirrubina direta (BD) | <2,0mg/dl desde que represente menos que 15% da BT | | | |
| Bilirrubina indireta (BI) | > 1,3-1,5mg/dl | | | |

Anexo F: Tabela de interpretação para os valores de kappa.

| Valores do kappa | Interpretação |
|------------------|-----------------------------|
| <0 | Sem concordância |
| 0-0.19 | Concordância discreta |
| 0.20-0.39 | Concordância regular |
| 0.40-0.59 | Concordância moderada |
| 0.60-0.79 | Concordância substancial |
| 0.80-1.00 | Concordância quase perfeita |

Fonte: Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-17