

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Danielle Custódio Deslandes do Passo

**REVALIDAÇÃO DO PAINEL SOROLÓGICO PARA SÍFILIS E AVALIAÇÃO DA
QUALIDADE DOS KITS PARA DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS - METODOLOGIA
TESTE RÁPIDO: PERÍODO DE 2012 A 2016.**

Rio de Janeiro

2018

Danielle Custódio Deslandes do Passo

REVALIDAÇÃO DO PAINEL SOROLÓGICO PARA SÍFILIS E AVALIAÇÃO DA
QUALIDADE DOS KITS PARA DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS - METODOLOGIA
TESTE RÁPIDO: PERÍODO DE 2012 A 2016.

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Vigilância Sanitária do Instituto
Nacional de Controle de Qualidade
em Saúde da Fundação Oswaldo
Cruz como requisito parcial para
obtenção do Título de Mestre em
Vigilância Sanitária

Orientadora: Helena Pereira da Silva
Zamith

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Passo, Danielle Custódio Deslandes do

Revalidação do painel sorológico para sífilis e avaliação da qualidade dos kits para diagnóstico da sífilis - metodologia teste rápido: período de 2012 a 2016. Danielle Custódio Deslandes do Passo - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2018.

121f.: il., tab.

Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária). Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

Orientadora: Helena Pereira da Silva Zamith.

1. Sífilis. 2. Painel Sorológico. 3. Controle de Qualidade. I. Título.

Revalidation of the syphilis serological panel and evaluation of the quality of syphilis diagnostic kits - rapid test methodology: period from 2012 to 2016.

Danielle Custódio Deslandes do Passo

**REVALIDAÇÃO DO PAINEL SOROLÓGICO PARA SÍFILIS E AVALIAÇÃO DA
QUALIDADE DOS KITS PARA DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS - METODOLOGIA
TESTE RÁPIDO: PERÍODO DE 2012 A 2016.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Vigilância Sanitária.

Aprovado em 27/03/2018

BANCA EXAMINADORA

Shirley de Mello Pereira Abrantes (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Patrícia Alvarez Baptista (Doutor)
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos

Flavia Almada do Carmo (Doutor)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Helena Pereira da Silva Zamith (Doutor) - Orientadora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Dedico este trabalho...

Ao meu marido que nunca me deixou permanecer no que conhecemos como zona de conforto. Esteve presente em todos os meus desafios profissionais, sempre me impulsionando para a próxima conquista. Ele sabe o quanto amo meu trabalho. Esta vitória é nossa!

Aos meus filhos, amores eternos, bênçãos de Deus na minha vida, Ana Clara e Thiago, sempre carinhosos suportaram meus momentos de maior tensão com palavras de amor e incentivo. Esta vitória também é nossa!

AGRADECIMENTOS

A Deus, porque dEle e por Ele, e para Ele, são todas as coisas glória, pois, a Ele eternamente. Sem Ele eu não conseguiria.

Aos meus pais Mércia e Hebson, exemplos de integridade, força, determinação e comprometimento profissional que sempre nortearam minha vida. Sou grata a Deus por suas vidas e sei o quanto estão orgulhosos desta conquista.

A Dra. Helena P. S. Zamith, minha estimada orientadora. Sou grata por sua prontidão em aceitar a orientação desse trabalho. Obrigada pela confiança, delicadeza, clareza, dedicação, e principalmente por seu conhecimento. Serei eternamente grata.

A Dra. Marisa Coelho Adati, Chefe do Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH/INCQS) pela confiança e incentivo para enfrentar este desafio. Muito obrigada pela sugestão do tema, pela ajuda, suporte e preciosos ensinamentos que me permitiram realizar este trabalho. Nossa convivência tem sido um privilégio e aprendizado diário sobre Vigilância Sanitária e muitos outros assuntos da vida.

Aos amigos do LSH/DI/INCQS: Álvaro da Silva Ribeiro, Danielle Copello Vigo, Jorge Possas, Margaret Guimarães, Marli Melo Silva, Roberto Machado do Passo, Rogério Soares da Cunha, Sabrina Alberti Nóbrega de Oliveira, Vanderlei da Silva Souza e Valéria Furtado de Mendonça. Obrigada pela agradável convivência diária e por me darem apoio na realização das atividades de rotina nos momentos em que precisei de dedicação exclusiva na realização deste trabalho.

Aos Residentes em Vigilância Sanitária do INCQS: Gabriella Pires da Silva Macedo, Joice Cruzeiro, Karla Moraes, Marlon Issobe, Monique Oliveira, Nathália Machado, Paula Fernandes D'Elia, Paola Ameixoeira, Rafaele Motta, Tainá Martins e Yasmin Rosa Ribeiro. Obrigada pelo ótimo convívio ao longo destes dois anos.

A coordenação de Pós-graduação e aos professores pelo conhecimento transmitido na área de Vigilância Sanitária.

“Para se ter sucesso é necessário amar de verdade o que se faz. Caso contrário, levando em conta apenas o lado racional, você simplesmente desiste. É o que acontece com a maioria das pessoas.”

Steve Jobs

RESUMO

A sífilis, grave problema de saúde pública que desafia há séculos a humanidade, apesar de ser curável através de um tratamento eficaz e de baixo custo, foi declarada epidêmica no Brasil em 2016. O diagnóstico da sífilis é realizado por meio de testes laboratoriais diretos e sorológicos. Os testes diretos demonstram a presença do *Treponema pallidum* e os sorológicos, classificados em testes não treponêmicos e treponêmicos, detectam anticorpos produzidos durante a infecção utilizando como matriz de análise, sangue, soro ou plasma. Para comercialização dos kits de diagnóstico para sífilis de uso *in vitro* no país é necessário o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária que inclui o controle da qualidade (CQ) através da análise prévia (AP). Uma das medidas adotadas pelo Ministério da Saúde para reduzir o avanço vertiginoso desta doença foi a ampliação da distribuição de testes rápidos (TR) para diagnóstico precoce da sífilis ratificando a importância do CQ destes produtos. Um dos instrumentos para a avaliação da qualidade destes produtos são os painéis sorológicos verdadeiro positivos (PSVP) e verdadeiro negativos. Diante deste cenário, o objetivo deste trabalho foi revalidar o PSVP para sífilis e realizar o CQ dos kits de TR para diagnóstico da sífilis recebidos no período de 2012 a 2016 no Laboratório de Sangue e Hemoderivados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, através da AP. Além disso, as instruções de uso (IU) destes produtos foram analisadas frente às legislações vigentes. O PSVP inicialmente constituído por 172 amostras, após a revalidação, empregando no mínimo, 3 ensaios imunoenzimáticos, 1 *Venereal Disease Research Laboratory* e/ou 1 *Rapid Plasma Reagin Test*, 1 TR e 1 teste de imunofluorescência indireta positivos ficou composto por 130 amostras verdadeiro positivas e 23 amostras indeterminadas, ferramenta imprescindível para a AP dos kits. Do total de 17 kits de TR analisados através de AP, no período 2012-2016, 16 foram considerados satisfatórios apresentando sensibilidade de 100% e especificidade acima de 99% demonstrando a qualidade necessária na estratégia de enfrentamento da epidemia da doença no Brasil. Com relação a análise das IU, somente 1 kit apresentou 100% dos itens exigidos pela legislação, contudo, as IU apresentaram as informações necessárias para a execução da metodologia e interpretação dos resultados.

Palavras-chave: Sífilis. Kits. Painel sorológico. Testes rápidos. Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

Syphilis is a serious public health problem that has been challenging humankind for centuries, and despite being curable through effective and low-cost treatment, was declared an epidemic in Brazil in 2016. The diagnosis of syphilis is done through direct laboratory tests and serological tests. The direct tests demonstrate the presence of *Treponema pallidum* and the serological tests, classified in non-treponemic and treponemal tests, detect antibodies produced during infection using blood, serum or plasma as the matrix of analysis. For commercialization of diagnostic kits for syphilis for in vitro use in the country, it is necessary to register with the National Agency of Sanitary Surveillance, which includes quality control (QC) through prior analysis (PA). One of the measures adopted by the Ministry of Health to reduce the great progress of the disease was expanding the distribution of rapid tests (RTs) for early diagnosis of syphilis, proving the importance of these products QC. One of the instruments for evaluating its quality is true positive (SPTP) and true negative serological panels. In this scenario, the objective of this study was to revalidate SPTP for syphilis and to perform the QC of TRs kits for syphilis diagnosis received in the period from 2012 to 2016 in the Laboratory of Blood and Hemoderivatives of the National Institute of Health Quality Control of Oswaldo Cruz Foundation, through the PA. In addition, these products use instructions (UI) have been analyzed against the current legislation. The PSVP initially consisted of 172 samples, after revalidation, using at least 3 enzyme-linked immunosorbent assays, 1 Venereal Disease Research Laboratory and / or 1 Rapid Plasm Reagin Test, 1 RT and 1 positive indirect immunofluorescence test consisting of 130 true positive samples and 23 indeterminate samples, an essential tool for the PA of the kits. Of the total of 17 RT kits analyzed through PA, in the period 2012-2016, 16 were considered satisfactory, presenting 100% sensitivity and specificity above 99%, showing the quality needed to cope with this epidemic in Brazil. With respect to UI analysis, only 1 kit presented 100% of the items required by the legislation, however, all UI presented the necessary information of methodology procedures and interpretation of results.

Keywords: Syphilis. Kits. Serological panel. Rapid tests. Health Surveillance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fritz Richard Schaudinn (1871-1906) e Paul Erich Hoffmann (1854-1915)	22
Figura 2	<i>Treponema pallidum</i> em microscopia de varredura	24
Quadro 1	Manifestações clínicas de acordo com a evolução e estágios da sífilis adquirida	26
Figura 3	Estimativa de 5,6 milhões de casos novos de sífilis por ano segundo Organização Mundial da Saúde	30
Figura 4	Taxa de detecção no Brasil de sífilis adquirida/100.000 habitantes, de sífilis em gestantes e de sífilis congênita /1000 nascidos vivos, segundo ano de diagnóstico. Período: 2010 a 2016	32
Figura 5	Taxa de detecção no Brasil de sífilis adquirida/100.000 habitantes, de sífilis em gestantes e de sífilis congênita /1000 nascidos vivos, segundo ano de diagnóstico. Período: 2010 a 2016	33
Figura 6	Taxa de detecção no Brasil de sífilis em gestantes /1000 nascidos vivos por região e ano de diagnóstico. Período: 2006 a 2016.	34
Figura 7	Taxa de incidência no Brasil de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade /1000 nascidos vivos por região de residência e ano de diagnóstico. Período: 2006 a 2016.	35
Figura 8	Desempenho dos testes de diagnóstico de uso <i>in vitro</i> em relação às fases da sífilis não tratada.	38
Figura 9	Linha do tempo: desenvolvimento do diagnóstico sorológico da sífilis.	40
Quadro 2	Detalhamento do desenvolvimento do diagnóstico sorológico da sífilis ao longo dos anos utilizando como referência a Figura 9.	41
Figura 10	Representação esquemática das respostas no teste sorológico de flocação VDRL em soro.	43

Figura 11	Resultado positivo para sífilis pelo método de imunofluorescência indireta.	44
Figura 12	<i>Western Blot</i> para identificação de anticorpos IgG anti-treponema em plasma humano.	45
Figura 13	Teste de hemaglutinação TPHA em microplaca no diagnóstico laboratorial da sífilis.	46
Figura 14	Ensaio imunoenzimático em microplaca no diagnóstico laboratorial da sífilis.	46
Figura 15	Esquema do dispositivo do teste rápido para o diagnóstico laboratorial da sífilis (método imunocromatográfico de fluxo lateral).	48
Figura 16	Esquema do dispositivo do teste rápido para o diagnóstico laboratorial da sífilis (método DPP).	48
Figura 17	Fluxograma 1: Teste de triagem não treponêmico confirmado por teste treponêmico no diagnóstico da sífilis.	51
Figura 18	Fluxograma 2: Diagnóstico laboratorial reverso de sífilis baseado em testes imunológicos automatizados.	52
Figura 19	Fluxograma 3: Diagnóstico da sífilis com utilização de testes rápidos treponêmicos.	54
Figura 20	Processo de obtenção das unidades de plasma para confecção de painel sorológico.	66
Figura 21	Modelo de cadastro das amostras de plasma no Laboratório de Sangue e Hemoderivados do INCQS/FIOCRUZ.	67
Figura 22	Esquema de fragmentação do plasma humano para estocagem.	68
Figura 23	Procedimento empregado para revalidação do painel positivo de sífilis.	70
Gráfico 1	Distribuição das amostras de plasma do painel positivo para sífilis quanto ao volume de estoque.	79
Gráfico 2	Distribuição das metodologias dos produtos de diagnóstico <i>in vitro</i> de sífilis analisados (2011-2015).	80

Gráfico 3	Distribuição dos resultados obtidos para as amostras de plasma (N=153) nas 5 metodologias (ELISA, VDRL, RPR, TR e IFI) avaliadas para a revalidação do painel positivo para sífilis	83
Gráfico 4	Distribuição das amostras de plasma do painel positivo para sífilis revalidado.	84
Gráfico 5	Distribuição do painel positivo para sífilis revalidado.	85
Quadro 3	Codificação e descrição sumária dos <i>kits</i> de TR recebidos no período de 2012 a 2016.	88
Gráfico 6	Distribuição dos <i>kits</i> de teste rápido recebidos entre 2012 e 2016 de acordo com a procedência.	89
Gráfico 7	Sensibilização da fase sólida dos testes rápidos para diagnóstico da sífilis recebidos entre 2012 e 2016 (N=17).	90
Gráfico 8	Resultados obtidos na análise prévia dos 17 <i>kits</i> de teste rápido para diagnóstico da sífilis pelo LSH no período 2012-2016.	94
Gráfico 9	Percentual de atendimento das instruções de uso dos 17 <i>kits</i> de Teste Rápido (TR) analisados frente aos 19 itens da RDC 36/2015 ¹ no período 2012 a 2016.	101
Gráfico 10	Percentual de atendimento de cada item estabelecido pela RDC 36/2015 ¹ pelos 17 <i>kits</i> de teste rápido para diagnóstico da sífilis no período de 2012 a 2016.	102
Figura 24	Painel verdadeiro positivo para sífilis revalidado.	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição do nº de protocolos por ano e por metodologia de produtos de diagnóstico <i>in vitro</i> de sífilis analisados (período 2011-2015).	81
Tabela 2	Modelo da planilha Revalidação do painel positivo para sífilis.	82
Tabela 3	Distribuição dos <i>kits</i> de teste rápido para diagnóstico da sífilis por ano de recebimento no período 2012-2016.	87
Tabela 4	Valores de sensibilidade e especificidade dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico da sífilis analisados no período de 2012 a 2016.	93
Tabela 5	Itens comuns às legislações RDC 206/2006 ¹ e RDC 36/2015 ² .	96
Tabela 6	Novos itens inseridos na RDC 36/2015 ¹ .	97
Tabela 7	Análise dos atributos das instruções de uso dos 17 Testes Rápidos (TRs) para diagnóstico da sífilis recebidos no período 2012 a 2016 de acordo com a RDC 36/2015 ¹ .	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Anticorpo
Ag	Antígeno
Aids	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASSURED	<i>Affordable - Sensitive - Specific - User-Friendly - Robust/Rapid - Equipment Free – Deliverable</i>
BIOMANGUINHOS	Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
BPF	Boas Práticas de Fabricação
°C	Grau Celsius
C	Controle
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CIT	Comissão de Intergestores Tripartite
cm	Centímetros
CNPJ	Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica
CO	Ponto de Corte (<i>cut-off</i>)
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DATAVISA	Sistema de Gerenciamento de Dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ferramenta de consulta <i>online</i> sobre processos, produtos e empresas submetidos à regulação sanitária.
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DDAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais
DFA-TP	<i>Direct Fluorescent Antibody Testing for Treponema pallidum</i>
DI	Departamento de Imunologia

DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais
DO	Densidade Ótica
D.O.U.	Diário Oficial da União
DPP	<i>Dual Path Platform</i>
EDTA	Ácido Etileno-Diamino Tetracético
ELISA	Ensaio Imunoenzimático (<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>)
EQL	Eletroquimioluminescência
FTA	Anticorpo Treponêmico Fluorescente (<i>Fluorescent Treponemal Antibody</i>)
FTA-abs	Anticorpo Treponêmico Fluorescente absorvido (<i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorption</i>)
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FN(s)	Falso Negativas
FP(s)	Falso Positivas
GEVIT	Gerência de Produtos para Diagnóstico de Uso <i>in vitro</i>
GGTPS	Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde
GRU	Guia de Recolhimento da União
hab.	Habitantes
HARPYA	Sistema de Gerenciamento de Amostras vinculado ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
HTLV	Vírus Linfotrópico de Células T Humana
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M

INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
kDa	KiloDalton
LA	Laudo de Análise
LSH	Laboratório de Sangue e Hemoderivados
mg	Miligrama
MS	Ministério da Saúde
mL	Mililitro
NIBSC	<i>National Institute for Biological Standards and Control</i>
nº	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCAP	Pesquisa de Conhecimentos, Atitudes e Práticas relacionadas às IST e Aids na População Brasileira de 15 a 64 anos
PFC	Plasma Fresco Congelado
POP	Procedimento Operacional Padronizado
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RJ	Rio de Janeiro
RLU	Unidades Relativas de Luz
rpm	Rotações por minuto
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
SEI	Sistema Eletrônico de Informações
SGAWeb	Sistema de Gerenciamento de Amostras via Web
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação.
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
T	Teste
TPHA	<i>Treponema Pallidum Hemagglutination Test</i>
TPI	Teste de Imobilização do <i>Treponema pallidum</i>

TR(s)	Teste(s) Rápido(s)
TRUST	<i>Toluidine Red Unheated Serum Test</i>
UF	Unidade Federativa
UI	Unidade Internacional
USR	<i>Unheated Serum Reagin</i>
VDRL	<i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>
VISA(s)	Vigilância(s) Sanitária(s)
VN(s)	Verdadeiro Negativa(s)
VP(s)	Verdadeiro Positiva(s)
WHO	Organização Mundial da Saúde (<i>World Health Organization</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Histórico da sífilis	18
1.2 Agente etiológico da sífilis	22
1.3 Transmissão da sífilis	24
1.4 Sintomatologia clínica da sífilis	25
1.4.2 Sífilis secundária	27
1.4.3 Sífilis latente	27
1.4.4 Sífilis terciária	27
1.5 Tratamento da sífilis	28
1.6 Epidemiologia da sífilis	30
1.7 Diagnóstico laboratorial da sífilis	37
1.7.1 Testes laboratoriais diretos para diagnóstico da sífilis	38
1.7.2 Testes laboratoriais sorológicos para diagnóstico da sífilis	39
1.7.3 Emprego dos testes rápidos para diagnóstico da sífilis	49
1.8 Marco regulatório do registro de produtos para a saúde no Brasil	55
1.8.1 Regulamentação de produtos para saúde	56
1.8.2 Registro de produtos para diagnóstico de uso <i>in vitro</i>	57
1.8.2.1 Critérios para concessão de registro de produtos	58
1.8.3 Análise das instruções de uso dos produtos para diagnóstico de uso <i>in vitro</i> ..	60
1.9 Justificativa	61
2 OBJETIVO GERAL	63
2.1 Objetivos específicos	63
3 METODOLOGIA	64
3.1 Etapa 1 - revalidação do painel sorológico positivo para sífilis	64
3.1.1 Critérios adotados para a revalidação de cada amostra do painel positivo para sífilis	69
3.1.2 Procedimento empregado para a revalidação do painel positivo para sífilis	69
3.2 Etapa 2 - avaliação da sensibilidade e especificidade dos kits destinados ao diagnóstico da sífilis da metodologia de teste rápido recebidos no período de 2012 a 2016.	71
3.2.1 Avaliação retrospectiva dos kits recebidos no período de 2012 a 2015	71
3.2.2 Avaliação prospectiva dos kits recebidos no ano de 2016	72

3.2.2.1 Avaliação do atributo de sensibilidade dos testes rápidos recebidos.	72
3.2.2.2 Avaliação do atributo de especificidade dos testes rápidos recebidos	73
3.3 Etapa 3 - análise das instruções de uso dos kits de acordo com os atributos preconizados na legislação vigente RDC nº 206 de 2006 e RDC nº 36 de 2015.	74
3.3.1 Análise das informações contidas nas instruções de uso dos kits recebidos no período de 2012 a 2016.	74
3.3.1.1 Indicadores presentes na RDC nº 206/2006:	74
3.3.1.2 Indicadores presentes na RDC nº 36/2015:	75
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
4.1 Revalidação do painel sorológico positivo para sífilis	78
4.1.1 Levantamento do estoque das amostras do painel positivo para sífilis	78
4.1.2 Levantamento das metodologias e testes realizados no período de 2011 a 2015.	79
4.1.2.1 Organização das planilhas de resultados.....	81
4.1.3 Confirmação da positividade de cada amostra do painel positivo para sífilis. ...	82
4.2 Avaliação da sensibilidade e especificidade dos kits destinados ao diagnóstico da sífilis da metodologia de teste rápido recebidos no período de 2012 a 2016.	86
4.2.1 Distribuição dos kits de teste rápido para diagnóstico da sífilis por ano de recebimento.....	86
4.2.2 Codificação e identificação dos testes rápidos para diagnóstico da sífilis.....	87
4.2.3 Avaliação de testes rápidos para diagnóstico da sífilis quanto a matriz de análise e finalidade de uso.	89
4.2.4 Avaliação quanto ao tipo de sensibilização da fase sólida dos testes rápidos recebidos entre 2012 e 2016.....	90
4.2.5 Avaliação dos atributos de sensibilidade e especificidade dos testes rápidos de diagnóstico da sífilis analisados no período de 2012 a 2016.	91
4.2.5.1 Análise dos dados de desempenho de sensibilidade e especificidade declarados nas instruções de uso fornecidas pelos fabricantes dos testes rápidos..	91
4.2.5.2 Cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade clínica ou diagnóstica dos testes rápidos.	92
4.2.5.3 Resultados dos testes realizados na avaliação da sensibilidade e especificidade clínica dos testes rápidos.	92
4.3 Análise das instruções de uso dos kits de acordo com os atributos preconizados na legislação vigente RDC nº 206 de 2006 e RDC nº 36 de 2015.	95
4.3.1 Análise crítica entre os dizeres da RDC 206/2006 e da RDC 36/2015.	95

4.3.2 Análise das instruções de uso dos <i>kits</i> recebidos no período de 2012 a 2016 de acordo com os dizeres da RDC 206/2006 e RDC 36/2015.	98
4.4 Produto tecnológico final	104
5 CONCLUSÕES	105
6 PERSPECTIVAS	106
REFERÊNCIAS	107
APÊNDICE A - Tabela 2 - Revalidação do painel positivo para sífilis	118

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da sífilis

A sífilis é uma doença infecciosa de evolução lenta. É uma enfermidade exclusiva do ser humano, sistêmica, pois acomete praticamente todos os órgãos e sistemas. É uma doença que desafia há séculos a humanidade e, apesar de ser curável através de um tratamento eficaz e de baixo custo vem-se mantendo como problema de saúde pública até os dias atuais (SOUZA, 2005).

Atualmente há certa unanimidade quanto ao fato da sífilis ter sido uma doença desconhecida no Velho Mundo até o final do século XV, entretanto sua origem geográfica continua causando polêmicas. Tal doença chamou atenção pública, pela primeira vez, durante a campanha militar do Rei Carlos VIII da França que reivindicava o reino de Nápoles. Seu exército constituído por 12.000 homens, sendo grande parte de mercenários de diversas nações, entra em Roma em dezembro de 1494 onde permanece por cerca de um mês entre orgias e comemorações. Em fevereiro de 1495 entram em Nápoles e segue-se um novo período de orgias a tal ponto que esta invasão ficou conhecida como “a guerra da fornicção”. Os espanhóis enviaram tropas para auxiliar o rei Fernando de Nápoles, contra o rei Carlos VIII da França que foi forçado a se retirar para o norte da Itália. Em 06 de julho de 1495 ocorre a Batalha de Fornovo e após a tomada da cidade pelos franceses, surgiu em suas tropas uma doença causadora de muitas mortes. Nesse momento começa a história documentada da sífilis através do relato de dois médicos venezianos que serviam no *front*. Eles relataram aspectos clínicos da doença como lesões na glande e prepúcio, pústulas por todo corpo seguidas por fortes dores nos braços e pernas que, de tão acentuadas, desesperavam os soldados. Em seus relatos descrevem a moléstia como mais repugnante que a lepra ou elefantíase (NETO, 2009).

Quando o exército de Carlos VIII foi dissolvido, ainda em 1495 os mercenários retornaram aos seus locais de origem e dessa forma espalharam a nova doença por onde passavam. No mesmo ano, a doença apareceu em várias cidades da Itália e do sul da França e foi assim que rapidamente, em menos de 10 anos já tinha se manifestado em toda Europa (NETO, 2009), transformando-se em uma das principais

pragas mundiais. Desse episódio nasceu o nome de “Mal de Nápoles” ou Mal Italiano, porém, na Itália e na Alemanha a sífilis ficou conhecida como Mal Francês, na Polônia, de Mal Alemão e na Rússia de Mal Polonês (RIVITTI, 1994). Por ter sido uma das doenças humanas de maior estigma, nenhum povo ou nação aceitava ser considerado como seu berço, sendo este privilégio sempre reservado aos seus inimigos. Segundo Carrara em 1997, a sífilis era doença do “outro”, do “estrangeiro”. Era necessário encontrar um culpado para ela, portanto cada nova nação afetada providenciava novas denominações.

Na tentativa de explicar a origem da sífilis foram elaboradas duas teorias. Na primeira, chamada de colombiana, a sífilis seria endêmica no Novo Mundo e teria sido introduzida na Europa pelos marinheiros espanhóis que participaram da descoberta da América. Outros acreditavam que a doença seria proveniente de mutações e adaptações sofridas por espécies de treponemas endêmicos do continente africano (RIVITTI, 1994).

Foi somente em 1530 que surgiu o termo *sífilis* que se originou de um poema escrito pelo médico e poeta Girolamo Fracastoro de Verona intitulado ***Syphilis Sive Morbus Gallicus (“A sífilis ou o mal gálico”)*** em que conta o mito do pastor Syphilis que amaldiçoou o deus Sol e foi punido com a doença (NETO, 2009).

A doença se espalha pelo mundo caracterizando uma pandemia que mobilizou a ciência e a medicina, além de várias outras áreas do conhecimento humano, tamanha a proporção da gravidade em que se encontrava o surto na Europa. Nesta época, estudiosos de diversas áreas se uniram para desenvolver estudos e ações intelectuais para intervir sobre este evento (CARRARA, 1996).

Nesse contexto nasce a sifilografia, um viés da medicina focado no estudo da sífilis, uma iniciativa de mobilização da medicina europeia, sobretudo francesa. Foram criadas cátedras, centros de tratamento e congressos de sifilografia em várias faculdades de medicina de países da Europa (CARRARA, 1996).

No Brasil, a sifilografia se inicia ao final do século XIX e segundo médicos especialistas em sífilis, os sifilógrafos, a doença teria sido introduzida no país pelos europeus, especialmente pelos franceses e pelos degredados portugueses. O mercantilismo colonial, marcado pela economia europeia à beira do descobrimento promove o encontro com o Novo Mundo e assim os colonizadores interviriam no

cotidiano dos nativos, desorganizando a vida social e econômica do povo encontrado. O contato das culturas que futuramente acrescentaria a africana dos negros escravos trazidos mais tarde pelos europeus promoveria um processo de transformação social e econômica no Brasil no período colonial (FREIRE, 1963). Sendo assim, a colonização traria a disseminação de inúmeras doenças, especialmente a sífilis que se favorecia da condição sexual de transmissão e gozaria de modos sociais e culturais que permeavam tais relações, levando ao início de um flagelo social, que lentamente atravessaria séculos no país e na Europa (UJVARI, 2008). Desta forma, a história do Brasil seguiria baseada na miscigenação das raças envolvidas e na depravação sexual que a cercaria, assim sendo, Oscar da Silva Araújo, um dos especialistas, ao longo das primeiras décadas do século XX afirmava que aqui, melhor do que em qualquer lugar do mundo, teria aplicação a máxima “civilização igual à sífilização” (CARRARA, 1997).

Em meados do século XX, a sífilis ressurgia em epidemias no Brasil, ocasionando novamente o pânico na sociedade da época, associando sua condição de doença a uma espécie de mal terrível. Este período foi lembrado pela medicina como a época da “luta antivenérea”. Neste momento da história, o Brasil se encontrava em um período de crise, conturbado pelo crescimento das cidades, a modernização, a abolição da escravatura, a industrialização e a imigração ao país. Em consequência viriam também a miséria, a prostituição, o desemprego e a urbanização das cidades provocando a precarização da saúde pública através do crescimento populacional desordenado contribuindo assim para uma fragilização em massa e uma caótica realidade para a sociedade brasileira da época (VAINFAS, 1986; CARRARA, 1996).

Neste novo cenário do Brasil estariam entre os sífilíticos: as prostitutas, os imigrantes, os militares, as mulheres domésticas, os negros alforriados, os negros escravos e os descendentes destes grupos sociais. A realidade epidêmica no país se agravava na medida que se manifestava silenciosa e desordenada entre os diferentes grupos e relações sociais. Como o principal grupo social vitimado e apontado pela maioria, como o principal grupo de disseminação no país foram as prostitutas, o controle encontrado pelos médicos especialistas, na ocasião, foi a regulamentação legal das prostitutas e a higienização dos prostíbulos (CARRARA, 1996).

Dentre os estudiosos, destaca-se o inglês Alexandre Fleming em 1928, que revelou a descoberta da penicilina, uma substância produzida pelo fungo *Penicilium notatum*, com capacidade de inibir o crescimento de bactérias (AZULAY, 1988). A substância revoluciona o tratamento da sífilis promovendo sua cura. Sua eficácia divulgada na década de 40 possibilitou amenizar significativamente os agravos epidêmicos da sífilis no país, desmistificando a doença e os seus temores na sociedade brasileira (CARRARA, 1996).

A doença permanece controlada, porém em meados dos anos 60 quando surgem os anticoncepcionais orais e a revolução do comportamento sexual revelando um novo padrão na sociedade que passa a adotar a contracepção como forma de controle da natalidade, o número de pessoas infectadas pelo *Treponema pallidum* volta a aumentar (BOZON, 2004). A incidência aumenta ainda mais na década de 80, a partir da influência do início ao uso de drogas ilícitas bem como uma maior liberação sexual no mundo mostrando um comportamento de protesto à censura e à repressão política da época. Este comportamento facilitaria a contaminação por infecções sexualmente transmissíveis (IST) agravando-se com o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) (MILANEZ, 2008). Logo após o reconhecimento da epidemia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), epidemiologicamente, a sífilis estava fortemente associada à infecção pelo HIV (DARROW et al, 1987).

Embora no início dos anos noventa, as IST tenham apresentado uma diminuição na sua incidência, muito provavelmente pelas medidas preventivas que levaram a uma mudança nas práticas sexuais adotadas em virtude da alta taxa de mortalidade entre portadores da Aids (FONSECA, SZWARCOWALD, BASTOS, 2002), na última década vem crescendo em todo mundo e a sífilis está entre as IST que mais crescem. Vários fatores parecem ser responsáveis pelo ressurgimento das IST, dentre eles a falsa sensação de segurança associada “à melhora clínica” dos portadores do HIV em uso de coquetel de drogas antirretrovirais levando a um comportamento sexual de risco com a redução do uso de preservativos nas relações sexuais. No Brasil vale destacar que a “Pesquisa de Conhecimentos, Atitudes e Práticas relacionadas às IST e Aids na População Brasileira de 15 a 64 anos” (PCAP) do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais (DDAHV) doravante denominado Departamento de Vigilância,

Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV) da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), realizada em 2013 demonstrou que a porcentagem (54%) de pessoas que relataram o uso de preservativos regularmente foi insatisfatória (BRASIL, 2016f; BRASIL, 2017). Além disso, o aumento do uso de drogas “recreativas”, como a metanfetamina e as que tratam a disfunção erétil, aliado ao uso da *internet* como meio de encontrar parceiros sexuais principalmente parceiros anônimos também são fatores que parecem contribuir para o aumento do número de casos de IST (MARRAZZO, 2007). Outro fator muito importante no aumento dos casos de sífilis em particular é o tratamento fácil e de baixo custo. O preço reduzido do medicamento, que deveria facilitar o acesso da população ao tratamento, desestimula a indústria farmacêutica a fabricá-lo (AZEVEDO, 2017).

1.2 Agente etiológico da sífilis

A sífilis é causada por uma bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas, exclusiva do ser humano, chamada *T. pallidum*, subespécie *pallidum* que só foi descoberta em 1905, pelo zoologista Fritz Schaudinn e pelo dermatologista Paul Erich Hoffmann como mostrado na Figura 1 (SOUZA, 2005).

Figura 1 – Fritz Richard Schaudinn (1871-1906) e Paul Erich Hoffmann (1854-1915)



Fritz Richard Schaudinn

Paul Erich Hoffmann

Fonte: (<https://goo.gl/images/mfrTmd>).

Um breve histórico realizado por Souza (2005) na comemoração do centenário da descoberta do *T. pallidum*, nos revela que a parceria destes dois cientistas se deu no ano de 1905 quando ingressaram na equipe formada pelo professor catedrático em dermatologia da clínica de sífilis da Charité, Edmund Lesser, que tinha por finalidade maiores investigações sobre o agente etiológico da sífilis. No dia 3 de março de 1905, Schaudinn examinou o preparado, a fresco, da amostra de uma pápula, coletada por Hoffmann, existente na vulva de uma mulher com sífilis secundária. Os dois observaram ao microscópio micro-organismos espiralados, muito claros, finos, que giravam em torno do seu maior comprimento e que se moviam para frente e para trás. Inicialmente os pesquisadores os denominaram *Spirochaeta pallida*. O microorganismo foi demonstrado em várias lesões da sífilis tanto a fresco como corado pelo Giemsa.

Após alguns meses da descoberta, os dois pesquisadores tiveram seu trabalho reconhecido pela comunidade científica da época e em 14 de outubro de 1905, Schaudinn escreveu uma carta a Hoffmann propondo mudar o nome do microorganismo para *T. pallidum* (SOUZA, 2005).

Morfologicamente o *T. pallidum* é uma espiral fina com espirais regulares e pontas afiladas. A bactéria apresenta entre 10 e 20 espiras, e tem cerca de 5-20 micrômetros de comprimento e apenas 0,1 a 0,2 micrômetros de espessura. Não possui membrana celular e é protegido por um envelope externo com três camadas ricas em moléculas de ácido N-acetil murâmico e N-acetil glucosamina. Apresenta flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria e encontram-se junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal. Move-se por rotação do corpo em volta desses filamentos (SINGH, 1999; RIVITTI, 1999; SANCHEZ, 2003; AZULAY, AZULAY, 2004).

O pouco conhecimento sobre a biologia do *T. pallidum* se deve à impossibilidade do seu cultivo em meios artificiais. O *T. pallidum* tem baixa resistência ao meio ambiente, é destruído pelo calor e falta de umidade, não resistindo muito tempo fora do seu ambiente. É também muito sensível à ação do sabão e de outros desinfetantes, podendo sobreviver por até 10 horas em objetos úmidos. Divide-se transversalmente a cada 30 horas (SINGH, 1999; RIVITTI, 1999; SANCHEZ, 2003; AZULAY, AZULAY, 2004).

A pequena diferença de densidade entre o corpo e a parede do *T. pallidum* prejudica a sua visualização à luz direta no microscópio. Além disso, cora-se muito fracamente, vindo daí o nome pálido, do latim *pallidum* (Figura 2).

Figura 2 – *Treponema pallidum* em microscopia de varredura



Fonte: (<http://www.fciencias.com/2017/11/21/sifilis>)

1.3 Transmissão da sífilis

A sífilis tem como principal via de transmissão o contato sexual (sífilis adquirida). O contato com as lesões contagiantes (cancro duro e lesões secundárias) pelos órgãos genitais é responsável por 95% dos casos de sífilis. Essa maior transmissibilidade deve-se a intensa multiplicação do patógeno e pela riqueza de treponemas nas lesões, comuns nas fases primária e secundária, estágios da sífilis recente (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006; CONTRERAS, ZULUAGA, OCAMPO, 2008; BRASIL, 2015b).

A segunda via de interesse é da transmissão vertical onde a doença é transmitida durante o período de gestação de uma mãe com sífilis não tratada ou tratada inadequadamente para o feto através da placenta (sífilis congênita). A transmissão intraútero tem uma taxa de até 80% sendo influenciada pelo estágio da sífilis na mãe e pela duração da exposição fetal. Dessa maneira a transmissão é maior quando a mãe apresenta sífilis primária ou secundária. A transmissão pelo contato do recém-nascido com lesões genitais no canal do parto também pode acontecer, porém

é menos frequente (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006; CONTRERAS, ZULUAGA, OCAMPO, 2008; BRASIL, 2015b).

Outras formas de transmissão mais raras e com menor interesse epidemiológico são por via indireta (objetos contaminados, tatuagem) e por transfusão de sangue ou derivados (GARNETT et al., 1997). A transmissão por transfusão sanguínea, embora possível, tornou-se rara devido à triagem obrigatória das bolsas quanto à presença de agentes infecciosos, como o *T. pallidum* e pelo pouco tempo de sobrevivência da bactéria fora do organismo humano, especialmente em baixas temperaturas como as usadas para a conservação das bolsas de sangue (ADEGOKE et al., 2011; BRASIL, 2014b; 2016a).

1.4 Sintomatologia clínica da sífilis

Como descrito anteriormente, a sífilis é uma infecção bacteriana, de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano. É uma doença de múltiplos estágios e quando não tratada, alterna períodos sintomáticos e assintomáticos, com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas, divididas em três fases: sífilis primária, sífilis secundária e sífilis terciária. Não havendo tratamento após a sífilis secundária, existem dois períodos de latência: um recente, com menos de um ano, e outro de latência tardia, com mais de um ano de doença, conforme Quadro 1. Devido à ausência ou pouca sintomatologia, à presença de estágios com características tão variáveis e complexas e aos longos períodos de latência, a maioria das pessoas com sífilis tende a não ter conhecimento da infecção (BRASIL, 2015b; 2015c).

Quadro 1 – Manifestações clínicas de acordo com a evolução e estágios da sífilis adquirida

Evolução	Estágios da sífilis adquirida	Manifestações clínicas
Sífilis recente (menos de um ano de duração)	Primária - 10 a 90 dias após contato, em média três semanas - A lesão desaparece sem cicatriz em duas a seis semanas com ou sem tratamento	- Úlcera genital (cancro duro) indolor, geralmente única, com fundo limpo, infiltrada - Linfonodos regionais indolores, de consistência elástica, que não fistulizam
	Secundária - Seis semanas a seis meses após o contato - As lesões desaparecem sem cicatrizes em quatro a 12 semanas - Pode haver novos surtos	- Lesões cutaneomucosas sintomáticas ² - Sintomas gerais, micropoliadenopatia - Pode haver envolvimento ocular (ex: uveíte), hepático e neurológico (ex: alterações nos pares cranianos, meningismo)
	Latente recente	- Assintomática, com testes imunológicos reagentes
Sífilis tardia (mais de um ano de duração)	Latente tardia	- Assintomática, com testes imunológicos reagentes
	Terciária - Dois a 40 anos após contato	- Quadro cutâneo destrutivo e formação de gomas sífilíticas que podem ocorrer em qualquer órgão - Acometimento cardiovascular, neurológico e ósseo

Fonte: (DDAHV/SVS/MS, 2016).

1.4.1 Sífilis primária

Após a infecção, ocorre um período de incubação de 10 a 90 dias (média de três semanas) seguido do aparecimento da lesão específica desta fase denominada cancro duro ou protossifiloma. Em geral é uma lesão única que aparece no local de entrada da bactéria. Inicialmente é uma pápula de cor rósea, que evolui para um vermelho mais intenso e exulceração, é indolor, tem a base endurecida, contém secreção serosa e muitos treponemas. Por ser assintomático muitas vezes não é referido, porém geralmente é acompanhada de linfadenopatia inguinal e, em 90 a 95% dos casos as lesões aparecem na região genital, mas podem ocorrer em áreas extragenitais e as mais comuns são a região anal, boca, língua, região mamária e quirodactílos. O cancro regride espontaneamente em período que varia de quatro a cinco semanas sem deixar cicatriz (SANCHEZ, 2003; AZULAY, AZULAY, 2004; AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

1.4.2 Sífilis secundária

Quando a sífilis não é tratada na fase primária, após o desaparecimento do cancro duro e um período de latência que pode durar de seis a oito semanas, a doença entrará novamente em atividade. Nesta fase aparece como manifestação clínica lesões muco-cutâneas difusas ou localizadas bem como acometimento de todos os órgãos e líquidos do corpo correspondendo à distribuição do treponema por todo o corpo. As lesões da pele (sífilides) ocorrem por surtos e de forma simétrica e o acometimento das regiões palmares e plantares é bem característico desta fase. Merece destaque o fato das lesões de pele desta fase não serem pruriginosas, o que auxilia no diagnóstico clínico. O secundarismo é acompanhado de poliadenomegalia generalizada. Os sintomas de forma geral são discretos e não característicos: mal-estar, astenia, anorexia, febre baixa, cefaleia, meningismo, artralguas, mialgias, periostite, faringite, rouquidão, hepatoesplenomegalia, síndrome nefrótica, glomerulonefrite, neurite auditiva, iridociclite (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006). Destaca-se também a presença significativa de resposta imune com intensa produção de anticorpos contra o treponema.

1.4.3 Sífilis latente

Se não for realizado tratamento na sífilis secundária, após o desaparecimento dos sintomas, a infecção entra num período de latência considerado recente até um ano após a infecção e tardio após esse período. A sífilis latente não apresenta qualquer manifestação clínica. No primeiro ano de latência, sem tratamento, aproximadamente 25% dos pacientes intercalam lesões do estágio secundário com períodos de latência. A infecção é controlada, porém não eliminada pelo sistema imunológico do hospedeiro (BRASIL, 2015b).

1.4.4 Sífilis terciária

A sífilis terciária pode levar dez, vinte ou mais anos para se manifestar e ocorre aproximadamente em 30% das infecções não tratadas. Nesta fase, a sífilis manifesta-

se na forma de inflamação e destruição tecidual com aparecimento de lesões características, os granulomas destrutivos (gomas sífilíticas) que estão localizados na pele e nas membranas mucosas com ausência quase total de treponemas. Essas lesões também podem acometer ossos, músculos e fígado e causam desfiguração e incapacidade. As manifestações mais graves incluem a sífilis cardiovascular e a neurosífilis (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006; BRASIL, 2015b).

1.5 Tratamento da sífilis

No século XVI, a terapêutica adotada para tratamento da sífilis, ainda praticamente desconhecida, frequentemente causava mais sofrimento que alívio. Somente mais tarde, o mercúrio foi adotado como um dos medicamentos mais usuais para sua cura e foi utilizado por cerca de 450 anos até meados do século XX (NETO et al., 2009). Geralmente, os médicos prescreviam fricções de mercúrio misturado com banha de porco e ervas aromáticas como a mirra e o enxofre. Outra terapêutica empregada era o guáiacó, planta medicinal oriunda da América, e que foi trazida à Europa pelos viajantes. Acreditava-se que o seu uso contínuo seguido e jejuns prolongados, era capaz de curar a enfermidade (CAVALCANTE, 2003).

Com a descoberta da penicilina em 1928, por Fleming, a história da sífilis bem como de outras doenças infecciosas foi modificada. A penicilina interfere na síntese do peptidoglicano, componente da parede celular do *T. pallidum*, provocando sua destruição pela entrada de água. Em 1943, Mahoney mostrou que a droga agia em todas as fases da sífilis. A sensibilidade da bactéria à penicilina, a rapidez na regressão das lesões primárias e secundárias com apenas uma dose são vantagens que permanecem até hoje. Sendo assim, a penicilina benzatina é a primeira escolha para o tratamento da sífilis (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

No caso de pacientes com história comprovada de alergia à penicilina, o Ministério da Saúde (MS) recomenda dessensibilização desses pacientes com penicilina V oral ou tratamento com: eritromicina (na forma estearato ou estolato) 500 mg, via oral, de 6 em 6 horas, por 15 dias para sífilis recente e por 30 dias para sífilis tardia; ou com tetraciclina, na mesma dose; ou ainda doxiciclina 100 mg, por via oral, de 12 em 12 horas, por 15 dias na sífilis recente e por 30 dias na sífilis tardia. A

tetraciclina, a doxiciclina e o estolato de eritromicina são contraindicados na gestação. A penicilina é a droga utilizada para tratamento de mulheres grávidas, pois apresenta elevada passagem placentária e alta eficácia, sendo eficaz na redução à morbimortalidade perinatal (BLENCOWE et al., 2011).

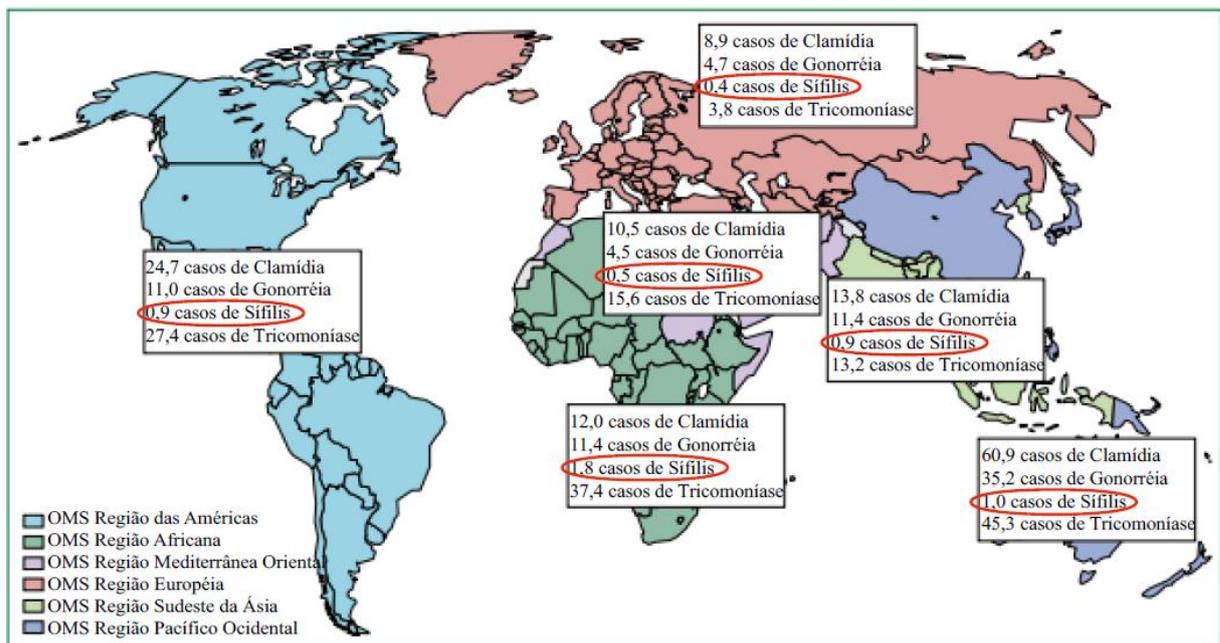
Em virtude do desconforto provocado pela administração intramuscular da penicilina benzatina e consequente aderência, alternativas de tratamento vem sendo utilizadas. Azitromicina e ceftriaxone são as drogas mais testadas recentemente. Embora ambas demonstrem atividade, não são superiores à penicilina, sendo, portanto mantidas como drogas de segunda linha (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).

De acordo com o Boletim Epidemiológico Sífilis 2016 do DDAHV, doravante denominado DIAHV/SVS/MS, a penicilina benzatina foi reconhecida pela 69ª Assembléia Mundial da Saúde, em maio de 2016, como um medicamento essencial para o controle da transmissão vertical de sífilis e globalmente tem apresentado escassez há alguns anos. Desde 2014, tanto o Brasil como outros países têm enfrentado o problema de desabastecimento do medicamento devido à falta mundial de matéria-prima para sua produção por ser considerado de muito baixo custo pela indústria farmacêutica. O MS, em caráter emergencial, buscou soluções para o desabastecimento, mediante articulação do DIAHV e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e empresas produtoras; e, como resultado, adquiriu 2,7 milhões de frascos de penicilina benzatina 1.200.000UI, em 2015/2016 (BRASIL, 2016c; 2017a). Entretanto, esta medida tem eficácia temporária e aliado à falta de interesse das indústrias na produção do medicamento, os laboratórios oficiais não têm tecnologia para obtenção da matéria-prima. As dificuldades na aquisição da penicilina permanecem e no ano passado através de uma Nota Informativa Conjunta nº 024/2017 do DIAHV e DAF, o MS informa a aquisição, em caráter excepcional, por meio do componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, de quantitativo para assegurar o abastecimento da rede pública de saúde. Dessa forma cada estado e o Distrito Federal receberão quantidade suficiente para até doze meses de cobertura (BRASIL, 2017a).

1.6 Epidemiologia da sífilis

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que ocorram no mundo mais de um milhão de casos de IST por dia. Anualmente calculam-se cerca de 357 milhões de novas infecções entre clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase, conforme Figura 3. Dentre as IST citadas, a sífilis atinge anualmente aproximadamente 5,6 milhões de pessoas em todo mundo, sendo 90% destes casos nos países em desenvolvimento. Um milhão de casos da doença ocorre em gestantes e a doença na gestação leva a mais de 300 mil mortes fetais e neonatais por ano no mundo, e coloca um adicional de 215 mil crianças em aumento do risco de morte prematura (BRASIL, 2016c; UNEMO et al., 2017).

Figura 3 – Estimativa de 5,6 milhões de casos novos de sífilis por ano segundo Organização Mundial da Saúde



Fonte: (UNEMO et al, 2017)

Embora mais comum nos países de baixa e média rendas, onde muitas vezes é endêmica, a incidência da sífilis voltou a aumentar dramaticamente na Europa Ocidental e nas Américas onde o impacto maior tem sido na população de jovens menores de 25 anos e entre homens que fazem sexo com homens (HOOK, 2017). Na

China, o país mais populoso do mundo, a doença vem apresentando uma alta incidência. Em 2011, baseado em dados do Sistema Nacional de Vigilância estimava-se cerca de 3 milhões de casos prevalentes de sífilis na China (CHEN, 2017).

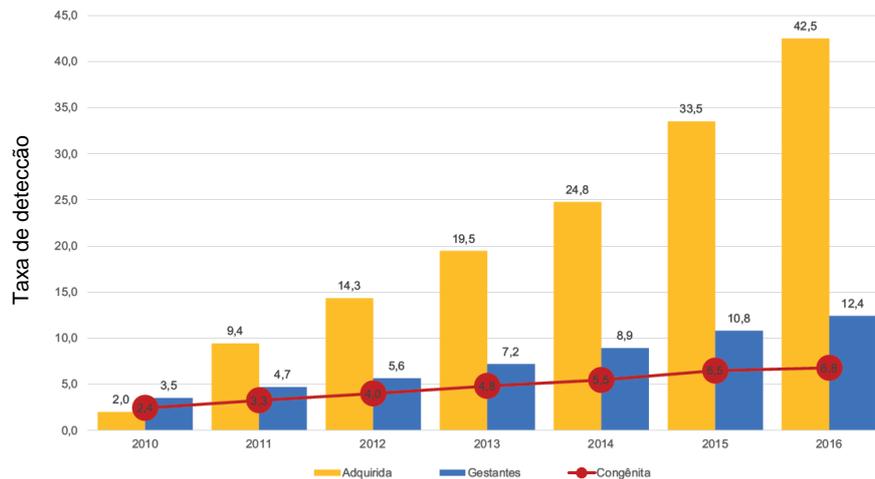
No Brasil, nos últimos cinco anos, o número de casos de sífilis em gestantes, congênita e adquirida vem aumentando dramaticamente. A notificação compulsória foi assim instituída em todo o território nacional: **a)** sífilis congênita- Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986; **b)** sífilis em gestante- Portaria nº 33, de 14 de julho de 2005; **c)** sífilis adquirida- Portaria nº 2.472, publicada em 31 de agosto de 2010. A Portaria do Ministério da Saúde nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, é o documento que atualmente define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional (BRASIL, 1986; 2005; 2010; 2016b). O Boletim Epidemiológico Sífilis 2017 do DIAHV/SVS/MS apresenta dados dos casos de sífilis congênita a partir de 1998, sífilis em gestantes a partir de 2005 e, sífilis adquirida a partir de 2010 atualizados em série histórica até 30 de junho de 2017. Os dados atuais demonstrados pelo Boletim sinalizam as áreas com maior quantidade de casos de sífilis adquirida, em gestantes e congênita detalhados segundo variáveis selecionadas por região e Unidades Federativas (UF) (BRASIL, 2017a).

As fontes dos dados apresentados neste Boletim Epidemiológico são as notificações dos casos de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita obtidas por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e os registros de óbitos perinatais relacionados à sífilis congênita obtidos por meio do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) (BRASIL, 2017a).

A Figura 4 mostra a evolução das taxas de detecção dos agravos notificados de sífilis entre os anos de 2010 e 2016. A elevação da taxa de incidência de sífilis congênita e as taxas de detecção de sífilis em gestantes por mil nascidos vivos aumentaram cerca de três vezes nesse período, passando de 2,4 para 6,8 e de 3,5 para 12,4 casos por mil nascidos vivos, respectivamente. A sífilis adquirida, que teve sua notificação compulsória implantada em 2010, teve sua taxa de detecção aumentada de 2,0 casos por 100 mil habitantes (hab.) em 2010 para 42,5 casos por 100 mil hab. em 2016. Ressalta-se que a tendência de aumento das taxas observadas para sífilis adquirida se apresentar de maneira mais acentuada representa, neste

momento, em grande parte, o aumento no número de notificações, mais do que um aumento real do número de casos (BRASIL, 2017a).

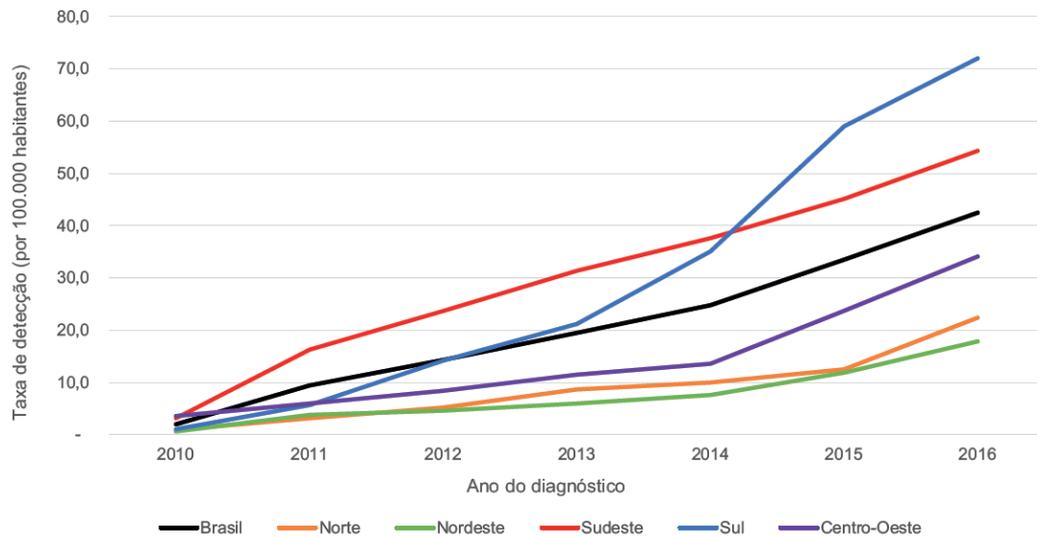
Figura 4 – Taxa de detecção no Brasil de sífilis adquirida/100.000 habitantes, de sífilis em gestantes e de sífilis congênita /1000 nascidos vivos, segundo ano de diagnóstico. Período: 2010 a 2016



Fonte: (BRASIL, 2017a).

No período de 2010 a junho de 2017, foi notificado no SINAN, um total de 342.531 casos de sífilis adquirida, dos quais 59,2% foram casos residentes na região Sudeste, 21,2% no Sul, 10,4% no Nordeste, 5,3% no Centro-Oeste e 3,9% no Norte. Em virtude da recente implementação da notificação do agravo deve-se haver cautela no uso destas informações, pois podem não refletir a situação real da sífilis adquirida no Brasil. Em 2016, o número total de casos notificados no Brasil foi de 87.593, dos quais 46.898 (53,5%) eram residentes na região Sudeste, 21.204 (24,2%) na região Sul, 10.178 (11,6%) na região Nordeste, 5.344 (6,1%) na região Centro-Oeste e 3.969 (4,5%) na região Norte. Entre 2015 e 2016, o crescimento do número absoluto de casos foi de 27,8% no país. Em 2016, a taxa de detecção no Brasil foi de 42,5 casos de sífilis adquirida/100 mil hab., taxa superada somente pelas regiões Sul (72 casos/100 mil hab.) e Sudeste (54,3 casos/100 mil hab.) como apresentado na Figura 5. Vale destacar que desde 2010, as notificações de indivíduos nas faixas de 13 a 19 anos e 20 a 29 anos vêm apresentando tendência de aumento e que desde 2013 a razão entre os sexos vem se mantendo em 1,5 casos em homens para cada caso em mulheres (BRASIL, 2017a).

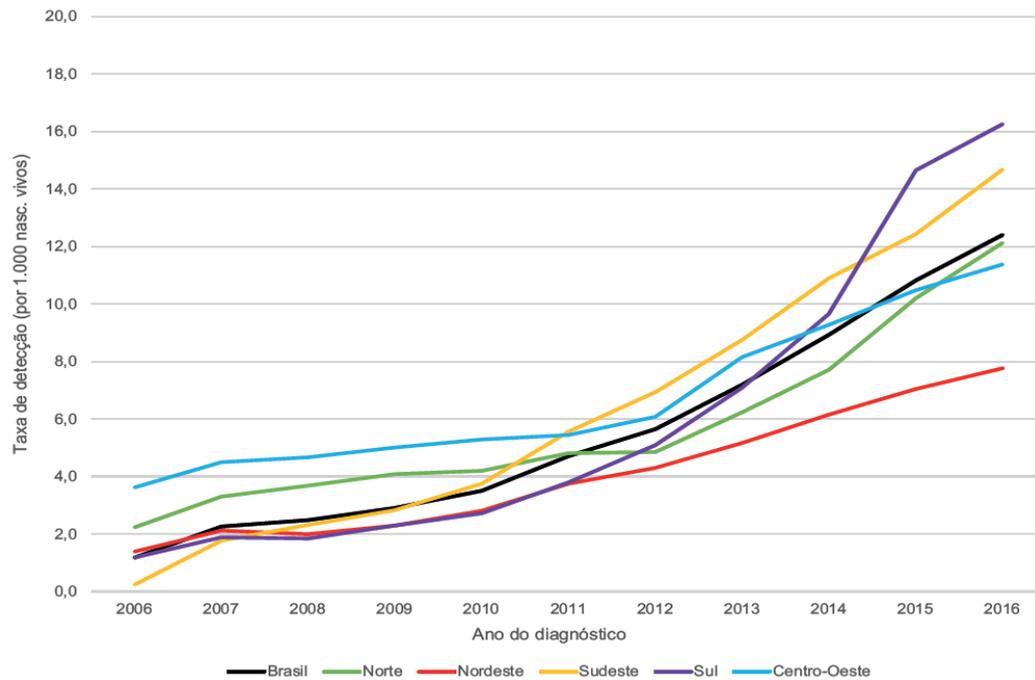
Figura 5 – Taxa de detecção no Brasil de sífilis adquirida/100.000 habitantes, de sífilis em gestantes e de sífilis congênita /1000 nascidos vivos, segundo ano de diagnóstico. Período: 2010 a 2016



Fonte: (BRASIL, 2017a).

No período de 2005 a junho de 2017 foi notificado no SINAN, um total de 202.253 casos de sífilis em gestantes, dos quais 44,2% foram casos residentes na região Sudeste, 20,7% no Nordeste, 14,6% no Sul, 11,1% no Norte e 9,4% no Centro-Oeste. Em 2016, o número total de casos notificados no Brasil foi de 37.436, dos quais 17.551 (46,9%) casos eram residentes na região Sudeste, 6.571 (17,5%) na região Nordeste, 6.608 (17,7%) na região Sul, 3.890 (10,4%) na região Norte e 2.816 (7,5%) na região Centro-Oeste. A Figura 6 mostra que em 2016, no Brasil, observou-se uma taxa de detecção de 12,4 casos de sífilis em gestantes por mil nascidos vivos, superada pelas regiões Sul (16,3 casos de sífilis em gestantes por mil nascidos vivos) e Sudeste (14,7 casos de sífilis em gestantes por mil nascidos vivos) (BRASIL, 2017a).

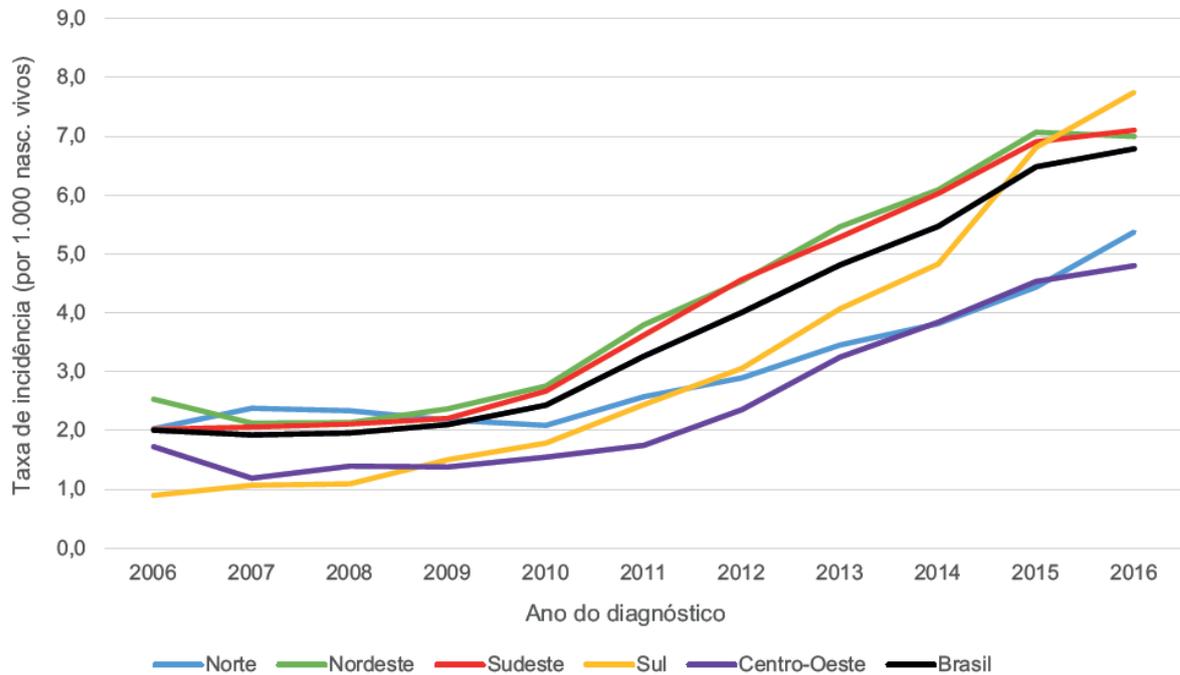
Figura 6 – Taxa de detecção no Brasil de sífilis em gestantes /1000 nascidos vivos por região e ano de diagnóstico. Período: 2006 a 2016.



Fonte: (BRASIL, 2017a).

Somado a estes dados houve, nos últimos dez anos, um progressivo aumento na taxa de incidência de sífilis congênita, em especial a partir de 2010. Se em 2006 a taxa era de 2,0 casos para cada 1.000 nascidos vivos, em 2013 subiu para 4,7 por 1.000 nascidos vivos chegando em 2016 a uma taxa maior que três vezes a taxa de 2006 (6,8 casos por 1.000 nascidos vivos). Na Figura 7 observa-se que as regiões Sul (7,7 casos por 1000 nascidos vivos), Sudeste (7,1 casos por 1000 nascidos vivos) e Nordeste (7,0 casos por 1000 nascidos vivos) apresentaram taxas ainda maiores, acima da taxa nacional. Os dados do Ministério da Saúde mostram que de 1998 a junho de 2017, foram notificados no SINAN 159.890 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade, dos quais 70.558 (44,1%) eram residentes na região Sudeste, 49.585 (31,0%) no Nordeste, 17.257 (10,8%) no Sul, 13.625 (8,5%) no Norte e 8.865 (5,5%) no Centro-Oeste. Em 2016, foram notificados 20.474 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade, a maioria dos quais (41,5%) residiam na região Sudeste, seguida pelo Nordeste (28,9%), o Sul (15,4%), o Norte (8,4%) e o Centro-Oeste (5,8%) (BRASIL, 2017a).

Figura 7 – Taxa de incidência no Brasil de sífilis congênita em menores de 1 ano de idade /1000 nascidos vivos por região de residência e ano de diagnóstico. Período: 2006 a 2016.



Fonte: (BRASIL, 2017a).

Quanto à mortalidade infantil (em menores de um ano de idade) por sífilis congênita, no período de 1998 a 2016, o número de óbitos declarados no SIM foi de 2.102, sendo 910 (43,3%) na região Sudeste (dos quais 617 foram registrados no Estado do Rio de Janeiro, o que corresponde a 29,4% em relação ao Brasil, 670 (31,9%) no Nordeste, 235 (11,2%) no Norte, 205 (9,8%) no Sul e 82 (3,9%) no Centro-Oeste. Em 2016, foi declarado no SIM um total de 185 óbitos por sífilis em crianças menores de um ano, o que corresponde a um coeficiente de mortalidade de 6,1 por 100 mil nascidos vivos. Nos últimos 10 anos, no Brasil, a taxa de mortalidade infantil por sífilis passou de 2,3/100 mil nascidos vivos em 2006 para 6,7/100 mil nascidos vivos em 2016 (BRASIL, 2017a).

Em outubro de 2016 o MS admitiu que o país vivia uma epidemia de sífilis e lançou uma ação nacional no combate da doença. No dia 20 de outubro, durante Reunião Ordinária da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), foi assinada uma carta compromisso, com 19 associações e Conselhos de Saúde, estabelecendo ações estratégicas para redução da sífilis congênita no país com prazo previsto de um ano. O objetivo era detectar precocemente a doença no início do pré-natal e encaminhar

tratamento imediato com penicilina. O prazo corresponderia ao intervalo entre o Dia Nacional de Combate à Sífilis e à Sífilis Congênita, celebrado no terceiro sábado de outubro (15/10/16) e a data do próximo ano (COELHO, 2016). Várias medidas com a finalidade de aprimorar as ações de prevenção, diagnóstico, tratamento e vigilância da sífilis foram tomadas pelo então DDAHV/SVS/MS em parceria com outros atores. Dentre elas podemos citar: a recomendação sobre o uso da penicilina benzatina para prevenção da sífilis congênita durante a gravidez, sendo essa a única opção de tratamento segura e eficaz na gestação; a administração da penicilina benzatina pelos profissionais de enfermagem na Atenção Básica; atualização das normas para a realização dos testes rápidos pela equipe de enfermagem, incluindo a realização dos mesmos também por técnicos e auxiliares, sob supervisão de enfermeiro; realização de oficinas regionais para formação de multiplicadores (médicos e enfermeiros), com ênfase no manejo da sífilis (BRASIL, 2016b).

Neste mesmo ano, outra ação do MS para orientar e subsidiar os profissionais de saúde na realização da testagem pelos profissionais de saúde na atenção básica foi o lançamento do *Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis*. O Manual foi elaborado para ampliar as possibilidades de diagnóstico através de novos fluxogramas para o diagnóstico seguro da infecção (COELHO, 2016).

Os dados apresentados no Boletim Epidemiológico Sífilis 2017 revelaram um aumento na porcentagem de gestantes que tiveram acesso ao pré-natal ainda em 2016 (81,0%) e também um aumento na porcentagem daquelas que obtiveram diagnóstico neste momento (57%), porém ainda é maior a porcentagem de gestantes que não receberam o tratamento adequado (58,1%). Para alterar este quadro foi publicada uma Nota Informativa nº 2 – SEI/2017 – DIAHV/SVS/MS que altera os critérios de definição de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. As principais mudanças foram realizadas em consonância com os critérios adotados pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e pela OMS e passaram a ser adotadas a partir da publicação da Nota Técnica em 19/09/2017 (BRASIL, 2017b).

A construção de um processo de certificação da eliminação da transmissão vertical da sífilis pela OPAS a partir dos indicadores de impacto estabelecidos para América Latina e Caribe, levou o Brasil a adotar os mesmos critérios para habilitação

dos seus municípios ao processo de certificação nacional. São estes: (a) a taxa de incidência de sífilis congênita de $\leq 0,5$ casos/ mil nascidos vivos, nos últimos três anos; (b) cobertura de pré-natal (pelo menos uma consulta) $\geq 95\%$; (c) cobertura de testagem para sífilis em gestantes $\geq 95\%$; (d) cobertura de tratamento com penicilina em gestantes com sífilis $\geq 95\%$. Diante do cenário epidemiológico de aumento de casos de sífilis, aliado à subnotificação de casos, vale destacar que o país ainda não iniciou o processo de certificação de eliminação de sua transmissão vertical (BRASIL, 2017a).

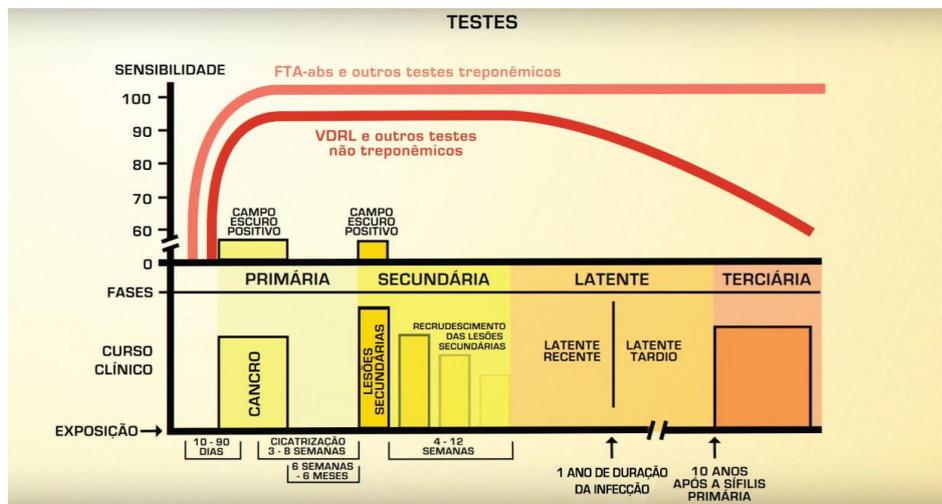
1.7 Diagnóstico laboratorial da sífilis

O diagnóstico laboratorial desempenha papel fundamental no combate à sífilis, pois permite o diagnóstico da doença levando ao tratamento adequado bem como o monitoramento da resposta ao tratamento aplicado.

O diagnóstico da sífilis depende da associação entre a história do indivíduo, seus dados clínicos e a detecção de antígenos ou anticorpos por meio de testes laboratoriais. Por isso, é importante conhecer a evolução da doença, as diferentes fases da infecção e o que cada teste disponível é capaz de detectar, a fim de utilizá-los adequadamente. A Figura 8 mostra a associação entre a fase clínica da sífilis e a sensibilidade dos testes de diagnóstico treponêmicos e não treponêmicos na detecção da doença. Na fase primária, o diagnóstico é realizado por testes laboratoriais diretos como o exame em campo escuro que detecta o treponema. Após um período de 7 a 10 dias surgem os anticorpos na corrente sanguínea e por isso, no início desse estágio, os testes imunológicos podem não apresentar reatividade. O primeiro teste imunológico a se tornar reagente, em torno de 10 dias da evolução do cancro duro, é o *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-Abs). Este é seguido pelos outros testes, treponêmicos e não treponêmicos como o *Venereal Diseases Research Laboratory* (VDRL). Na sífilis secundária ainda existem lesões onde se pode detectar o treponema por meio dos testes diretos e todos os testes que detectam anticorpos são reagentes. Nesse estágio, é esperado encontrar títulos altos nos testes quantitativos não treponêmicos. No período conhecido como sífilis latente todos os testes que detectam anticorpos permanecem reagentes, e observa-se uma diminuição

dos títulos nos testes não treponêmicos quantitativos. E, na fase terciária, os testes que detectam anticorpos habitualmente são reagentes, principalmente os testes treponêmicos; os títulos dos anticorpos nos testes não treponêmicos tendem a ser baixos e raramente podem ser negativos (BRASIL, 2016d) .

Figura 8 - Desempenho dos testes de diagnóstico de uso *in vitro* em relação às fases da sífilis não tratada.



Fonte: (BRASIL, 2016d).

FTA-abs: *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*; VDRL: *Venereal Diseases Research Laboratory*.

A infecção pelo *T. pallidum* não confere imunidade permanente. Se um indivíduo com sífilis primária for tratado adequadamente e a infecção erradicada, mais uma vez ele se torna totalmente susceptível. Dessa forma é necessário diferenciar entre a persistência de resultados de testes treponêmicos reagentes e com títulos baixos e/ou persistência de resultados reagentes nos testes treponêmicos após o tratamento correto para sífilis, conhecido como cicatriz sorológica e a reinfecção pelo *T. pallidum* (BRASIL, 2016d; ROTTA, 2005).

1.7.1 Testes laboratoriais diretos para diagnóstico da sífilis

Os testes laboratoriais para o diagnóstico da sífilis são divididos em duas categorias: testes diretos e testes sorológicos. Os testes diretos demonstram a presença do *T. pallidum* na sífilis primária, indicativa da fase inicial da infecção ou

ainda em algumas lesões da fase secundária, nas quais a presença do microrganismo é numerosa, com isso a matriz de análise é o material coletado diretamente das lesões bolhosas.

A seguir, são descritos os tipos de testes diretos: exame em campo escuro, pesquisa direta com material corado e imunofluorescência direta.

- Exame em campo escuro - o material é coletado diretamente da linfa da lesão, levado ao microscópio com condensador de campo escuro, onde com luz indireta é observado o *T. pallidum* vivo e móvel. Essa técnica requer um técnico treinado e experiente para realização da leitura da lâmina (RATNAM, 2005).
- Pesquisa direta com material corado - os métodos utilizados são: Fontana-Tribondeaux que adiciona prata ao esfregaço da lesão impregnando a parede do treponema tornando-o visível; Burri que utiliza tinta da China (nanquim); a coloração de Giemsa que cora os *T. pallidum* tenuamente, e por fim Levaditti que usa prata em cortes histológicos (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006).
- Imunofluorescência direta - é um teste altamente específico, com sensibilidade maior que 90% detectando o antígeno, portanto não necessitando de treponemas vivos. Utiliza anticorpos específicos para treponemas patogênicos marcados com isotiocianato de fluoresceína sendo adequado para examinar material de lesões orais e retais, sendo denominado de *Direct Fluorescent-Antibody Testing for T. pallidum* (DFA-TP) (RATNAM, 2005).

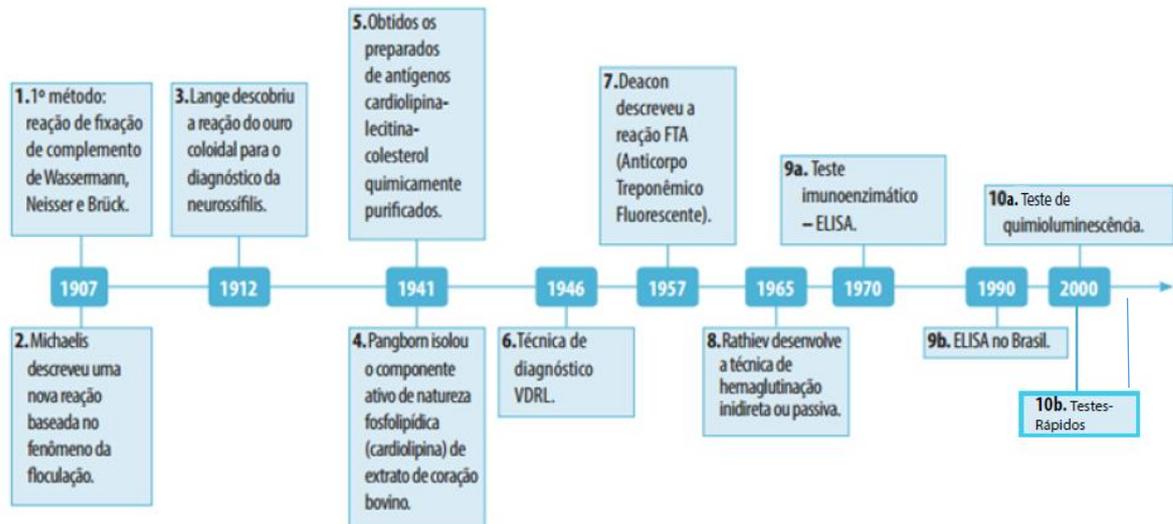
1.7.2 Testes laboratoriais sorológicos para diagnóstico da sífilis

Os testes diretos para o diagnóstico da sífilis foram gradativamente sendo substituídos pelos testes sorológicos que se caracterizam pela detecção de anticorpos produzidos durante a infecção pelo treponema.

Segundo o Manual de Diagnóstico da Sífilis, publicado pelo MS, por meio da Série TELELAB, a linha do tempo apresentada na Figura 9 e pormenorizada no

Quadro 2 mostra o desenvolvimento do diagnóstico sorológico da sífilis (BRASIL, 2014a).

Figura 9 - Linha do tempo: desenvolvimento do diagnóstico sorológico da sífilis.



Fonte: (BRASIL, 2014a).

VDRL: *Venereal Diseases Research Laboratory*.

Quadro 2 - Detalhamento do desenvolvimento do diagnóstico sorológico da sífilis ao longo dos anos utilizando como referência a Figura 9.

ANOS	DESENVOLVIMENTO DO DIAGNÓSTICO
Em 1907	O primeiro método para o diagnóstico laboratorial da sífilis foi a reação de fixação de complemento de Wassermann, Neisser e Brück, com a qual foi detectada a taxa de 80% de positividade em 94 amostras estudadas de pacientes com sífilis (1).
Em 1907	Michaelis descreveu uma nova reação baseada no fenômeno da floculação utilizando os mesmos antígenos empregados na fixação do complemento (2). Uma série de reações surgiu com essa descoberta: reações de Kahn, Kline e Meinicke.
Em 1912	Lange descobriu a reação do ouro coloidal para o diagnóstico da neurosífilis (3).
Em 1941	Pangborn isolou o componente ativo de natureza fosfolipídica (cardiolipina) de extrato de coração bovino (4). A cardiolipina, quando combinada com a lecitina e o colesterol, forma antígeno sorologicamente ativo para detecção de anticorpos não treponêmicos nas amostras de pacientes com sífilis.
Em 1946	Com a padronização desses novos antígenos purificados, foi desenvolvida a técnica de diagnóstico VDRL (<i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>), que é usada até o momento (6). O teste de imobilização do <i>Treponema pallidum</i> (TPI) foi desenvolvido como resultado da descoberta de que o soro de paciente, com a doença, inibia a mobilidade dos treponemas.
Em 1957	Deacon descreveu a reação Anticorpo Treponêmico Fluorescente (FTA) baseada no princípio da imunofluorescência (7). Posteriormente a reação foi modificada pelo teste FTA-200 (diluição do soro a 1/200) com o objetivo de eliminar as reações falso-positivas. Entretanto, só em 1964 tornou-se uma reação mais específica, com o teste de Anticorpo Treponêmico Fluorescente absorvido (FTA-abs), descrito por Hunter, Deacon e Meyer.
Em 1965	A técnica de hemaglutinação indireta ou passiva foi desenvolvida por Rathlev e seu trabalho divulgado em publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS) deste ano (8). Mais tarde, a equipe de Tomizawa introduziu modificações na técnica para aumentar a especificidade da reação.
Anos 70, 90	O teste imunoenzimático (ELISA) foi desenvolvido na década de 70 (9a), e ELISA para detecção do <i>T. pallidum</i> (Tp) tornou-se disponível no mercado brasileiro nos anos de 1990 (9b).
Anos 2000	No início da década de 2000 foram desenvolvidos os testes de quimioluminescência com antígenos recombinantes de <i>T. pallidum</i> (10a)
	Existem muitos estudos sobre a padronização de um conjunto diagnóstico para detecção molecular do <i>T. pallidum</i> subespécie pallidum, porém a comercialização ainda não está disponível. Os testes moleculares têm sido utilizados somente para fins de pesquisa.
	Nos anos 2000 também foram desenvolvidos os testes rápidos (TR), a maioria deles baseados nas técnicas de imunocromatografia de fluxo lateral ou imunocromatografia em plataforma de dupla migração (10b). Além desses também surgiram conjuntos diagnósticos para amostras de sangue coletadas em papel de filtro. Esse tipo de amostra é de fácil coleta e pode ser transportada sem refrigeração.

Fonte: (BRASIL, 2014a).

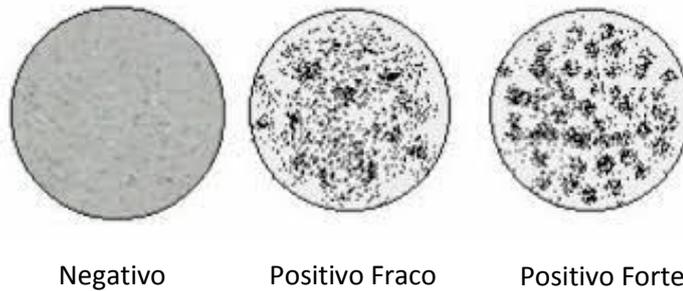
A utilização da sorologia no diagnóstico da sífilis pode ser feita a partir da segunda ou terceira semana após o aparecimento do cancro, quando os anticorpos começam a ser detectados (AZULAY, AZULAY, 2004). Os testes sorológicos foram na prática, classificados em testes não treponêmicos e em testes treponêmicos e utilizam como matriz de análise, sangue, soro ou plasma. Há ainda a possibilidade de utilização do fluido cerebrospinal (líquor) como matriz de análise em casos onde o

diagnóstico não pode ser esclarecido. Yansouni e colaboradores (2013) em sua revisão sobre testes rápidos para diagnóstico das infecções neurológicas menciona o aumento dos casos de pacientes infectados com sífilis e HIV levando a um risco aumentado de desenvolver neurosífilis utilizando assim o fluido cerebrospinal como matriz de análise.

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) desenvolvidos pelo organismo do hospedeiro contra o material lipídico liberado pelas células danificadas em decorrência da sífilis e possivelmente contra a cardiolipina liberada pelos treponemas. Anteriormente, esses anticorpos eram chamados de anticardiolipínicos, reagínicos ou lipídicos. Os testes não treponêmicos baseiam-se na ligação dos anticorpos contra antígenos não treponêmicos com estruturas denominadas micelas, formadas a partir de uma suspensão antigênica composta por uma solução alcoólica contendo cardiolipina, colesterol e lecitina purificada. A ligação de anticorpos com várias micelas resulta em uma floculação. Os flocos ou grumos podem ser pequenos ou grandes e são visualizados a olho nu ou com o auxílio de um microscópio, dependendo do teste (BRASIL, 2015c).

Os testes não treponêmicos podem ser qualitativos, utilizados como testes de triagem ou quantitativos utilizados na detecção do título dos anticorpos das amostras reagentes no teste qualitativo, bem como, no monitoramento da resposta ao tratamento. Os testes mais comumente utilizados e que possuem a metodologia de floculação são o VDRL, *Rapid Test Reagin* (RPR), *Unheated Serum Reagin* (USR) e *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) que utilizam uma suspensão de cardiolipina, colesterol e lecitina, representado na Figura 10. São os testes sorológicos de escolha para acompanhamento do tratamento, pois a queda do título dos anticorpos é indicação de sucesso do tratamento. Se a infecção for detectada nas fases tardias da doença, títulos baixos podem persistir por meses ou anos. Pessoas com títulos baixos em testes não treponêmicos, sem registro de tratamento e sem data de infecção conhecida são consideradas como portadoras de sífilis latente tardia, devendo ser tratadas (BRASIL, 2015c).

Figura 10 - Representação esquemática das respostas no teste sorológico de floculação VDRL em soro.



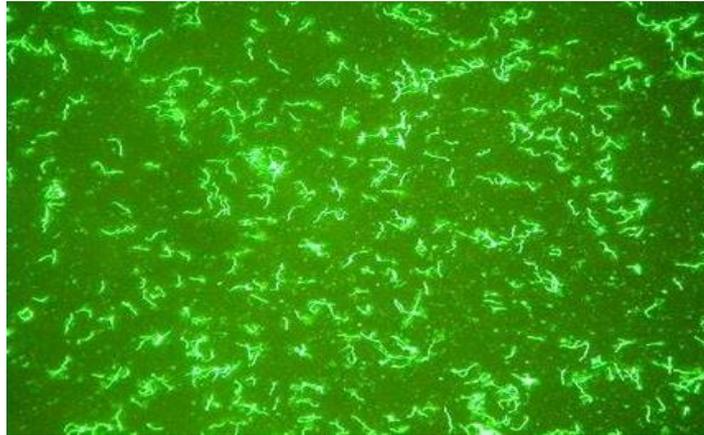
Fonte: (<http://www.suggest-keywords.com/>).

Análise microscópica. Aumento: 100X; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*.

Os testes treponêmicos são aqueles que detectam qualitativamente anticorpos específicos IgM e IgG contra componentes celulares do *T. pallidum*. Utilizam lisados completos de células de *T. pallidum* ou antígenos recombinantes. São testes específicos e úteis para confirmação do diagnóstico, entretanto não estão indicados para o acompanhamento pós-tratamento por permanecerem positivos em todas as fases evolutivas da sífilis. Esses testes envolvem as seguintes metodologias: imunofluorescência indireta, *western blot*, hemaglutinação, aglutinação de partículas, ensaio imunoenzimático (ELISA), de eletroquimioluminescência (EQL) e testes rápidos (TR), descritas a seguir (PEELING, YE, 2004; NADAL, FRAMIL, 2007).

- Imunofluorescência indireta (IFI) - trata-se do FTA-Abs que apresenta resultado positivo após 2 semanas do aparecimento do cancro sífilítico, raramente apresenta resultado falso reativo. É utilizado como teste confirmatório para esta infecção, porém é um teste de leitura visual, implicando em profissionais muito bem treinados na referida metodologia, Figura 11.

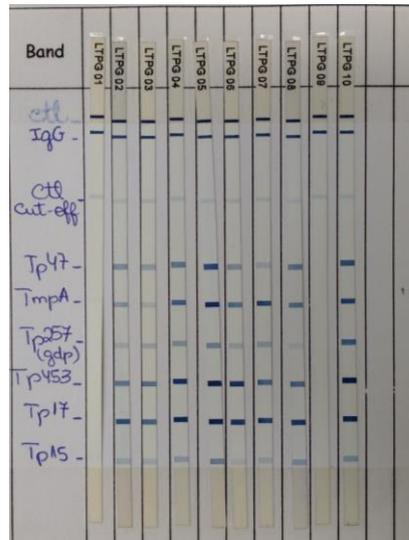
Figura 11 - Resultado positivo para sífilis pelo método de imunofluorescência indireta



Fonte: (<http://slideplayer.com.br>).

- Western blot - este teste identifica anticorpos IgM e IgG contra antígenos imunodeterminantes do *T.pallidum* de massas moleculares 15 kDa, 17 kDa, 44 kDa e 47 kDa. É também um teste confirmatório que vem demonstrando alta sensibilidade e especificidade em todas as fases da sífilis, mas estão sendo mais utilizados em pesquisa (AVELLEIRA, BOTTINO, 2006). A Figura 12 mostra um teste *Western Blot* para identificação de anticorpos IgG anti-treponema. As tiras de teste em membrana de nitrocelulose estão sensibilizadas com antígenos recombinantes do treponema provenientes de proteínas de membrana externa: Tp47, TmpA, Tp257 (Gpd), Tp453, Tp17 e Tp15.

Figura 12 – *Western Blot* para identificação de anticorpos IgG anti-treponema em plasma humano.

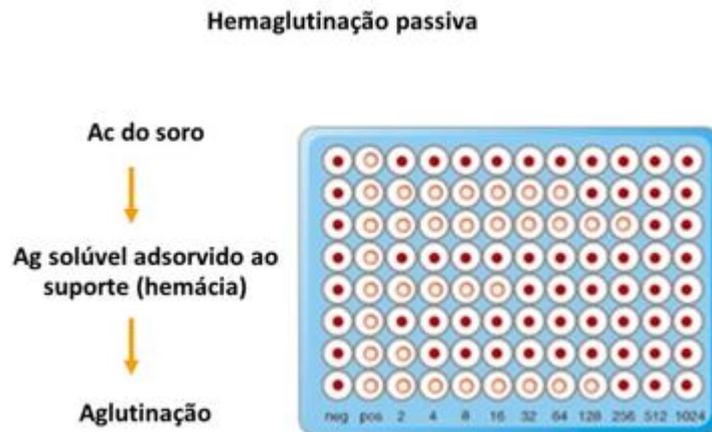


Fonte: (LSH, 2018).

Ctl: Controle; IgG: Imunoglobulina G; *Cut-off*: Ponto de corte; Tp: *Treponema pallidum*; TmpA: Proteína A de membrana do treponema; Tira LTPG01: controle negativo; Tira LTPG02: controle positivo; Tiras LTPG03 a LTPG08: amostras positivas; Tira LTPG09: amostra negativa e Tira LTPG10: amostra positiva para anticorpos IgG anti-treponema.

- Hemaglutinação - trata-se do *Treponema pallidum Hemagglutination Test* (TPHA). Este teste se baseia na ligação dos anticorpos treponêmicos presentes no soro com hemácias, geralmente de aves, sensibilizadas com antígenos do *T. pallidum*. A ligação dos anticorpos presentes no soro com os antígenos do *T. pallidum* resulta na aglutinação das hemácias como mostrado na Figura 13. O teste é considerado de baixo custo, porém apresenta resultados falso positivos (BRASIL, 2016d).
- Aglutinação de partículas - um teste adaptado do TPHA, no entanto utilizando partículas de gelatinas sensibilizadas (BRASIL, 2016d).

Figura 13 - Teste de hemaglutinação TPHA em microplaca no diagnóstico laboratorial da sífilis.



Fonte: (<http://slideplayer.com.br/>).

TPHA: *Treponema pallidum Hemagglutination Test*; Ac.: Anticorpo; Ag.: Antígeno.

- Ensaio imunoenzimático (ELISA) - considerado um teste automatizado, simples e rápido que detecta anticorpos IgM e IgG com sensibilidade equivalente aos testes não treponêmicos, Figura 14. Os testes ELISA podem ser do tipo sanduiche de 1 ou 2 passos ou competitivo. A sensibilização pode ser por antígenos recombinantes do *T. pallidum* (TpN15, TpN17, TpN47) ou antígenos nativos do *T. pallidum* (SÁEZ-ALQUÉZAR et al., 2007).

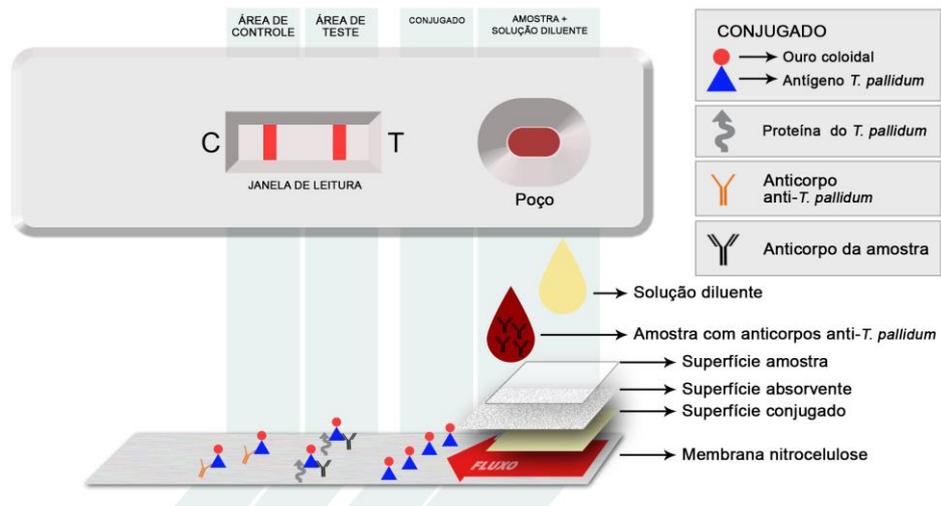
Figura 14 - Ensaio imunoenzimático em microplaca no diagnóstico laboratorial da sífilis.



Fonte: (<http://alteracaopositiva.blogspot.com.br/>)

- Eletroquimioluminescência (EQL) – para realização destes testes, pérolas são revestidas por antígenos do *T. pallidum* aos quais se ligarão anticorpos específicos presentes nas amostras. Em seguida haverá a revelação do teste pelas IgG de cabra anti-humana marcada com ficoeritrina. Outra forma é a detecção dos anticorpos por meio de um conjugado de isoluminol-antígeno para gerar emissão de quimioluminescência medida por equipamento específico e o resultado é expresso em unidades relativas de luz (RLU) que são diretamente proporcionais à quantidade de anticorpos anti-treponema presentes nas amostras de soro ou plasma. O teste automatizado por quimioluminescência vem substituindo o ELISA, principalmente por sua praticidade, sensibilidade e especificidade serem similares ao mesmo, sendo utilizado majoritariamente em laboratórios com grandes rotinas (FERREIRA; ÁVILA, 2001; Brasil, 2016d).
- Teste Rápido (TR) - são aqueles nos quais a execução, leitura e interpretação do resultado ocorrem em, no máximo, 30 minutos, sem a necessidade de estrutura laboratorial e são, primariamente, recomendados para testagens presenciais (PEELING; MABEY, 2016). Podem ser realizados com amostras de sangue total obtidas por punção digital ou punção venosa, e também com amostras de soro ou plasma. Utilizam os princípios metodológicos de imunocromatografia de fluxo lateral ou de imunocromatografia em plataforma de duplo percurso – DPP (BRASIL, 2016d), como mostrados respectivamente nas Figuras 15 e 16.

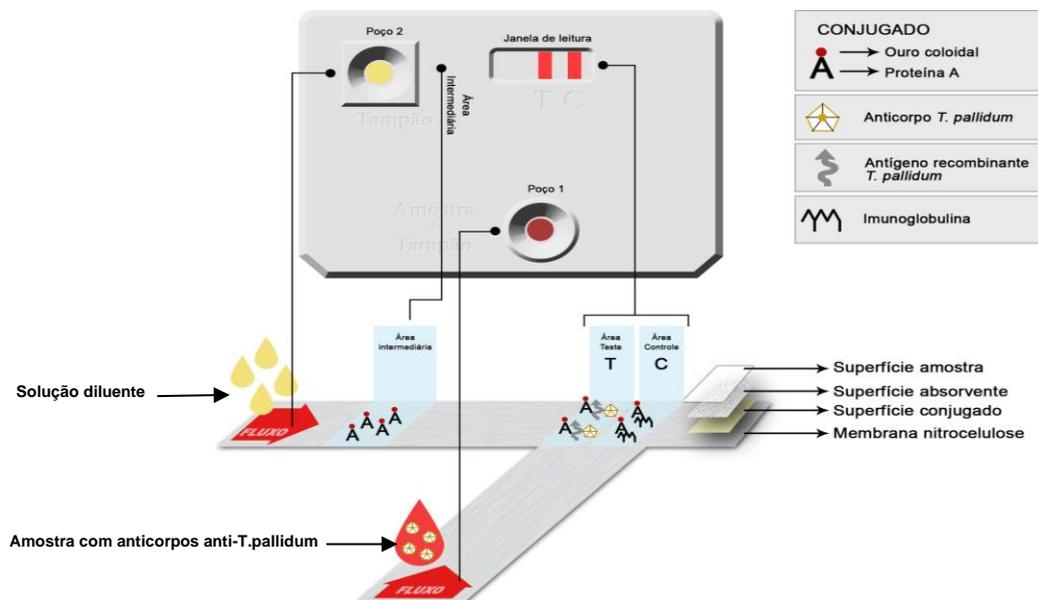
Figura 15 - Esquema do dispositivo do teste rápido para o diagnóstico laboratorial da sífilis (método imunocromatográfico de fluxo lateral).



Fonte: (<http://docplayer.com.br/>).

C: Região de controle interno da reação. T: Região da área de teste.

Figura 16 – Esquema do dispositivo do teste rápido para o diagnóstico laboratorial da sífilis (método DPP).



Fonte: (<http://docplayer.com.br/>).

DPP: plataforma de duplo percurso; C: Região de controle interno da reação. T: Região da área de teste.

Esses TRs utilizam antígenos do *T. pallidum* e um conjugado composto por antígenos recombinantes de *T. pallidum* que são ligados a um agente revelador. No dispositivo de teste existe uma região denominada de Teste (T), que corresponde à

área de teste na qual estão fixados os antígenos do *T. pallidum*, e outra região denominada de Controle (C), que é a região de controle interno da reação. Quando anticorpos anti-*T. pallidum* estão presentes na amostra, eles se ligarão ao conjugado e migrarão cromatograficamente até a região de T, onde se ligarão. Conseqüentemente, haverá a formação do complexo antígeno-anticorpo-conjugado que será revelado pelo aparecimento de uma linha colorida na região de T. Todos os testes possuem a região de C, na qual também surge uma linha colorida. O surgimento dessa linha valida o teste. Desse modo, um teste é considerado reagente quando são visualizadas as linhas de T e de C da reação. A presença apenas da linha de C indica resultado não reagente. A ausência da linha de C, mesmo se houver cor na linha de T, indica que a reação não ocorreu adequadamente e, portanto, o teste é considerado inválido (BRASIL, 2016d).

1.7.3 Emprego dos testes rápidos para diagnóstico da sífilis

A tecnologia utilizada no TR não envolve instalações especiais para sua realização. Os dispositivos podem ser estocados à temperatura ambiente e fornecem resultado em pouco tempo (no máximo, 30 min). Além disso, podem ser utilizados no campo (*Point-of-Care*), permitindo que, em um primeiro contato, o paciente já possa ser diagnosticado e encaminhado para o tratamento, se necessário. Os TRs basicamente preenchem o critério ASSURED - *Affordable - Sensitive - Specific - User-Friendly - Robust/Rapid - Equipment Free - Deliverable*: custo baixo - boa sensibilidade - boa especificidade - facilidade de uso - rápido e robusto - independente de equipamento - disponível, onde necessário, conforme preconizado pela OMS (KAY et al, 2014).

Em virtude do caráter emergente e epidêmico da sífilis e pelas características da metodologia de TRs descritas acima, seu uso foi inserido como estratégia da OMS para triagem sorológica de mulheres grávidas no pré-natal e conseqüente prevenção da sífilis congênita (KAY et al., 2014). Além disso, vários autores demonstram a importância desta metodologia no diagnóstico precoce da doença, oferecendo a oportunidade do indivíduo receber o diagnóstico e tratamento numa mesma consulta (MABEY et al., 2006; CAUSER et al., 2014; HOOK, 2017).

Numa revisão sistemática sobre TRs para sífilis foi demonstrado que, em clínicas de pré-natal, os testes apresentaram sensibilidade mediana de 86%, especificidade de 99% e que o valor preditivo positivo foi maior que 80% (20% de falso positivo), se a prevalência for maior que 0,3%, demonstrando assim um bom desempenho. Neste mesmo trabalho, o autor encontrou sensibilidade e especificidade similares às dos testes não treponêmicos (TUCKER et al., 2010).

Benzaken e colaboradores (2011) avaliaram o desempenho de um TR numa população de gestantes numa localidade de difícil acesso na Amazônia. O teste em questão identificou 62,5% dos casos de sífilis (10/16), 66,7% dos casos de sífilis ativa (4/6) e todos os casos com títulos altos (VDRL>1:8), com valor preditivo negativo de 99,1%. Para os autores, a baixa sensibilidade pode ser decorrente das condições de temperatura e umidade locais bem como pelo treinamento dos profissionais (BENZAKEN et al., 2011).

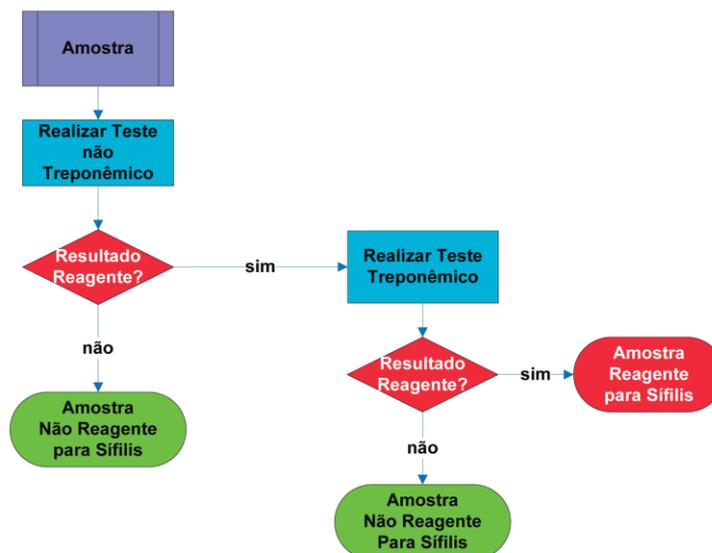
Outro estudo utilizando TR teve por objetivo avaliar a prevalência de sífilis numa população em situação de moradia em rua em São Paulo e revelou uma sensibilidade de 81,4% e especificidade de 91,9% quando comparado aos testes de VDRL e TPHA. A baixa sensibilidade encontrada provavelmente se deu pelo fato de ser um estudo realizado no campo e não em laboratório. Um aspecto importante que reforça a relevância do uso do TR para sífilis destacado nesse estudo foi o índice de concordância em participar do estudo e no caso de resultado positivo, a adesão imediata ao tratamento (PINTO et al., 2014).

Desde 2011 o MS adquire e distribui TRs para o diagnóstico da sífilis em todo o Brasil e até o ano de 2016 foi distribuído um total de 2,9 milhões de TRs em todo país. O número de exames distribuídos passou de 31,5 mil em 2011 para 1,7 milhões até setembro de 2016. Com essa nova tecnologia, a gestante tem a oportunidade de saber se já teve contato com a bactéria causadora da doença, em apenas 30 min, durante a consulta de pré-natal. Essa estratégia compõe a proposta de qualificação da atenção pré-natal dentro do projeto Rede Cegonha do MS (BRASIL, 2011). Além disso, seu emprego em maternidades apresenta vantagens no sentido de otimizar a utilização do leito, evitando que a puérpera fique internada aguardando apenas o resultado do teste para sífilis.

A Portaria nº 2.012, de 19 de outubro de 2016 revogou a Portaria nº 3.242/GM/MS, de 30 de dezembro de 2011 e aprovou o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis (BRASIL, 2016e). Este Manual Técnico foi elaborado com o intuito de ampliar as possibilidades de diagnóstico, além de orientar e subsidiar, especialmente, os (as) profissionais de saúde na realização da testagem da sífilis. O Manual apresenta três fluxogramas para o diagnóstico seguro da infecção permitindo que os profissionais e os serviços de saúde possam fazer as escolhas adequadas à sua realidade local, no que se refere à infraestrutura laboratorial disponível e à quantidade de amostras a serem testadas diariamente, além das informações clínicas sugestivas do estágio suspeito da sífilis a ser diagnosticada. O intuito é viabilizar o acesso de todos os indivíduos ao diagnóstico seguro da sífilis (BRASIL, 2016d).

O Fluxograma 1 apresenta a abordagem convencional para o diagnóstico imunológico da sífilis, na qual se emprega um teste não treponêmico como primeiro teste, seguido por um teste treponêmico (incluindo a possibilidade de ser um TR) para a confirmação do diagnóstico como mostra a Figura 17 (BRASIL, 2016d).

Figura 17 - Fluxograma 1: Teste de triagem não treponêmico confirmado por teste treponêmico no diagnóstico da sífilis.

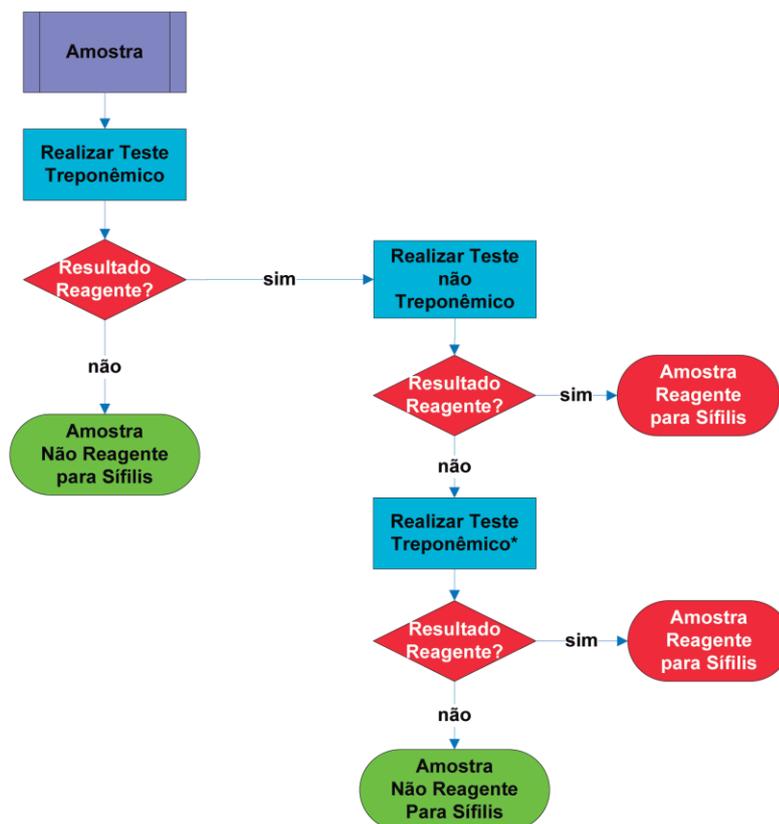


Legenda: Processo predefinido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.

Fonte: (BRASIL, 2016d).

O Fluxograma 2 apresenta uma abordagem reversa à convencional para diagnóstico de sífilis por testes imunológicos, na qual se emprega um teste treponêmico do tipo ELISA ou outro equivalente, como primeiro teste, seguido por um teste não treponêmico para a confirmação do diagnóstico. Porém, caso o teste não treponêmico seja não reagente, esse Fluxograma preconiza a utilização de um terceiro teste para confirmação do resultado, o qual deve ser um teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste realizado, podendo ser um TR, FTA-Abs ou TPHA, como mostrado na Figura 18 (BRASIL, 2016d)

Figura 18 - Fluxograma 2: Diagnóstico laboratorial reverso de sífilis baseado em testes imunológicos automatizados.



- Teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste treponêmico realizado

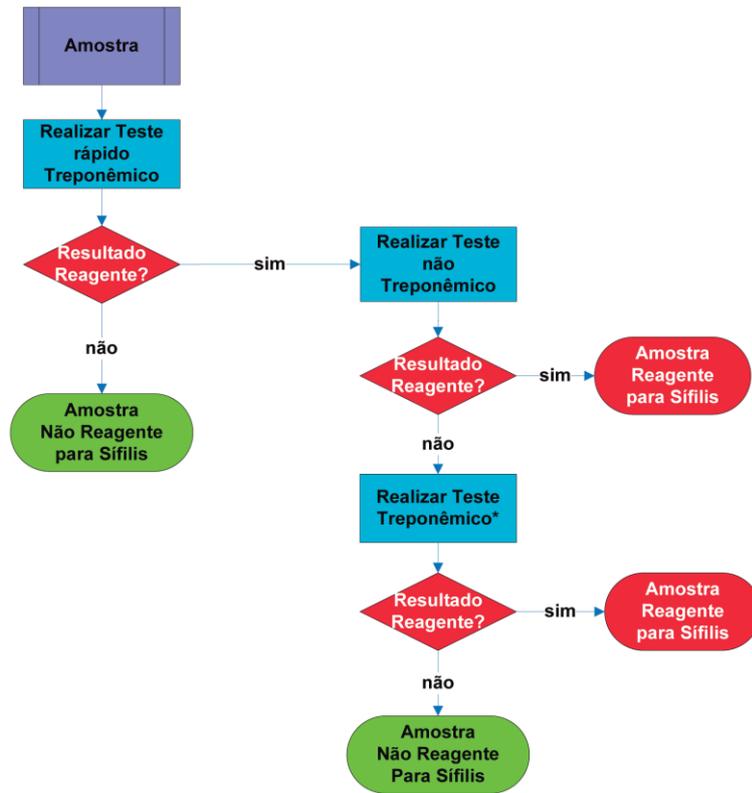
Legenda: Processo predefinido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.

Fonte: (BRASIL, 2016d).

O Fluxograma 3, mostrado na Figura 19, utiliza um TR treponêmico como primeiro teste, seguido por um teste não treponêmico para a confirmação do diagnóstico. Porém, caso o teste não treponêmico seja não reagente, o Fluxograma 3

preconiza a utilização de um terceiro teste laboratorial treponêmico FTA-Abs, TPPA, TPHA ou MHA-TP. Este fluxograma é indicado para várias situações especiais definidas pelo DIAHV/SVS/MS para ampliação do diagnóstico da sífilis tais como: **a.** localidades e serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial e/ou regiões de difícil acesso; **b.** programas do MS, tais como: Rede Cegonha, Programa de Saúde da Família, Consultório na Rua, entre outros programas; **c.** Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA); **d.** laboratórios que realizam pequenas rotinas (rotinas de até cinco amostras diárias para o diagnóstico da sífilis); **e.** populações-chave; **f.** populações flutuantes; **g.** população indígena; **h.** pessoas atendidas em pronto-socorros; **i.** pessoas atendidas em unidades básicas de saúde; **j.** pessoas vivendo com HIV/Aids; **k.** pessoas em situação de violência sexual, como prevenção das IST/Aids; **l.** pessoas com diagnóstico de hepatites virais; **m.** gestantes e parcerias sexuais em unidades básicas de saúde, principalmente no âmbito da Rede Cegonha; **n.** gestantes no momento da internação para o parto nas maternidades; **o.** abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional; **p.** parcerias sexuais de pessoas com diagnóstico de sífilis (BRASIL, 2016d).

Figura 19 – Fluxograma 3: Diagnóstico da sífilis com utilização de testes rápidos treponêmicos.



- Teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste treponêmico realizado

Legenda:  Processo predefinido.  Processo.  Exige uma tomada de decisão.  Finalizador.

Fonte: (BRASIL, 2016d).

1.8 Marco regulatório do registro de produtos para a saúde no Brasil

Desde o período colonial existe a preocupação com a qualidade e segurança dos produtos e serviços ofertados à população no Brasil. Em 1808 com a chegada da família real portuguesa, foram desencadeadas mudanças relacionadas com a nova inserção do país nas transformações da ordem capitalista mundial, com a necessidade de aumentar a produção, defender a terra e cuidar da saúde da população (COSTA; ROZENFELD, 2000).

As ações de Vigilância Sanitária (VISA) constituem a mais antiga face da saúde pública e a tentativa de estabelecer controle sobre os elementos essenciais da vida, na perspectiva da melhoria da qualidade de vida (CAMPOS; WERNECK; TONON, 2001; COSTA, 2001).

A VISA, de acordo com a Lei 8.080/90 é definida como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”, compreendendo: I) controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; II) controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

Em coerência com o princípio da segurança sanitária, foi criado no Brasil, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) que compreende o conjunto de ações de VISA executado por instituições da administração pública direta e indireta da União, dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, que exerçam atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de VISA (BRASIL, 1999). O SNVS integra as VISAs Estaduais, Municipais e o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (BRASIL, 1999).

Medidas mais amplas de proteção, promoção e defesa da saúde alcançaram relevância a partir da descentralização das ações de vigilância, com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), em 1990, cujos efeitos surgiram a partir da instituição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), vinculada ao MS, ocorrida em 1999 pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Dentre as principais atribuições da ANVISA destacam-se a coordenação do SNVS e as competências para estabelecer

normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de VISA e aplicar as penalidades aos infratores da legislação sanitária (BRASIL, 1999). Adicionalmente, no seu art. 8º, a Lei nº 9.782 incumbiu à ANVISA da competência de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, bem como, da atividade de concessão de registro de produtos no Brasil (BRASIL, 1999).

A regulamentação dos produtos sujeitos a VISA foi realizada na década de 70 através da promulgação da Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976, que no seu 12º art. dispõe sobre a VISA a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos, correlatos (produtos para saúde), cosméticos, saneantes e outros produtos. Esta Lei foi sancionada pelo Decreto nº 8.077 de 14 de agosto de 2013 estabelecendo que: “Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde”. Portanto, o registro de um produto é um ato privativo do MS, destinado a comprovar o direito de fabricação ou importação de produtos submetidos a VISA (BRASIL, 1976; 2013).

1.8.1 Regulamentação de produtos para saúde

São denominados produtos para a saúde, equipamentos, aparelhos, materiais, artigos ou sistemas de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinados à prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, podendo, entretanto, ser auxiliado em suas funções por tais meios, de acordo com o Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC) nº 185, de 22 de outubro de 2001 (BRASIL, 2001).

Os produtos para saúde que utilizam amostras humanas para obter informações para o diagnóstico de uma doença ou para acompanhamento de um estado clínico são denominados “produtos para diagnóstico de uso *in vitro*” (BRASIL, 1973; 1976). Estes são definidos pela legislação como:

Reagentes, calibradores, padrões, controles, coletores de amostra, materiais e instrumentos, usados individualmente ou em combinação, com intenção de

uso determinada pelo fabricante, para análise *in vitro* de amostras derivadas do corpo humano, exclusivamente ou principalmente para prover informações com propósitos de diagnóstico, monitoramento, triagem ou para determinar a compatibilidade com potenciais receptores de sangue, tecidos e órgãos (BRASIL, 2015a).

O comércio de produtos para saúde está condicionado ao cadastro/registro junto a ANVISA sendo regulamentado pela Lei nº 5.991/73 e seu Decreto de nº 74.170/74 (BRASIL, 1973; BRASIL, 1974).

1.8.2 Registro de produtos para diagnóstico de uso *in vitro*

O grande marco no registro dos produtos para diagnóstico de uso *in vitro* ocorreu em 23 de janeiro de 1996, com a publicação da Portaria SVS nº 08 e os requisitos regulamentares para o controle sanitário deste tipo de produto. Nesta época, a responsabilidade de todo controle sanitário de produtos e serviços de saúde estava centrada na Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do MS que atuava no modelo de gestão centralizada (BRASIL, 1996).

Após 10 anos, em 2006, a Portaria SVS nº 8 foi revogada pela Resolução RDC nº 206 de 17 de novembro de 2006 (BRASIL, 2006). Dentre as mudanças nos requisitos regulamentares para registro, alteração e revalidação de produtos para diagnóstico de uso *in vitro*, as principais estão relacionadas à classificação dos produtos, que passou a ter o foco voltado ao risco sanitário (ABREU, 2009).

Atualmente, está em vigência a Resolução RDC nº 36 de 26 de agosto de 2015, decorridos cerca de 10 anos após a promulgação da RDC nº 206/2006. A RDC nº 36/2015 tem por objetivo estabelecer a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos. A legislação se aplica aos produtos para o diagnóstico *in vitro* produzidos no país ou aos importados pelo Brasil. Desta forma, para fins de regularização junto a ANVISA, os produtos para o diagnóstico *in vitro*, são enquadrados em classes de risco, baseadas nos critérios de indicação de uso especificados pelo fabricante, no conhecimento técnico, científico ou médico do usuário; na importância da informação fornecida ao diagnóstico; na

relevância e impacto do resultado para o indivíduo e para a saúde pública. Os produtos são classificados de acordo com a relevância epidemiológica em 4 classes assim definidas: Classe I: produtos de baixo risco ao indivíduo e baixo risco à saúde pública; Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública; Classe III: produtos de alto risco ao indivíduo e ou médio risco à saúde pública; e Classe IV: produtos de alto risco ao indivíduo e alto risco à saúde pública (BRASIL, 2015a). Segundo o art. 17 da Resolução, os produtos para diagnóstico *in vitro* pertencentes às Classes I e II estão sujeitos a cadastro e os de Classes III e IV estão sujeitos a registro (BRASIL, 2015a).

1.8.2.1 Critérios para concessão de registro de produtos

Na concessão do registro são avaliadas as informações relativas à fabricação, composição, desempenho, funcionalidade, sensibilidade e especificidade clínica ou diagnóstica, além da adequação aos requisitos regulamentares da Resolução RDC nº 36/2015 (BRASIL, 2015a). O solicitante deve protocolizar junto a ANVISA, documentos legais que compreendem: a petição de registro de produtos para diagnóstico *in vitro*, a Guia de Recolhimento da União (GRU), a declaração da Classe de Risco, o dossiê técnico contendo dados referentes a estudos de desempenho, amostras biológicas utilizadas e dados referentes à repetibilidade, reprodutibilidade; sensibilidade analítica ou limite de detecção; especificidade analítica; intervalo de medição (limites) ou linearidade; definição de valor de *cut-off* e estabilidade do produto. Quando aplicável devem ser fornecidas informações sobre o desempenho clínico, incluindo, resumo geral de evidências clínicas, sensibilidade e especificidade clínicas, valores esperados ou valores de referência, rotulagem e instruções de uso, conforme requisitos indicados no Capítulo V da Resolução RDC nº 36/2015 (BRASIL, 2015a). Devem constar também, informações referentes à (s) empresa (s) envolvida (s) e etapa (s) correspondente (s) no processo de fabricação. Produtos importados devem apresentar declaração emitida pelo fabricante legal e autorizações para importar, representar e comercializar seu (s) produto (s) no Brasil, além de informações referentes ao fabricante legal e ao importador; Certificação em Boas Práticas de Fabricação e Controle emitida pela ANVISA ou protocolo de solicitação de

Certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF); e quando exigido, relatório de análise prévia considerada satisfatória, realizada por unidade da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública conforme previsto no inciso IV, art. 16 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 (BRASIL, 1976).

O deferimento do registro fica condicionado à publicação do Certificado de BPF emitido pela ANVISA e ao atendimento aos requisitos indicados na RDC 36/2015, incluindo o laudo de análise prévia SATISFATÓRIO, quando aplicável. Uma vez deferido, o registro terá validade por 10 anos, contados a partir da data de sua publicação no Diário Oficial da União, podendo ser revalidado sucessivamente por igual período (BRASIL, 2018). Segundo a legislação vigente, as análises previstas para os produtos submetidos ao sistema de VISA estão assim definidas: **análise prévia** - efetuada em determinados produtos sob-regime de VISA, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de registro; **análise controle** - efetuada em produtos sob o regime de VISA, após sua liberação ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto segundo as especificações estabelecidas por ocasião da solicitação do registro e, por fim, a **análise fiscal** - efetuada sobre os produtos submetidos ao sistema instituído pela legislação, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência fortuita ou eventual (BRASIL, 2015a).

Neste contexto, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), pertencente à Fundação Oswaldo Cruz/Rio de Janeiro (FIOCRUZ/RJ) e tecnicamente subordinado a ANVISA atua como referência para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados a VISA. No INCQS, o Laboratório de Sangue e Hemoderivados (LSH), desde o ano de 2000, avalia rotineiramente por análise prévia, como previsto em legislação, os produtos para diagnóstico de uso *in vitro* pertencentes à Classe de Risco IV destinados a triagem de doadores em Serviços de Hemoterapia em relação ao vírus da imunodeficiência humana adquirida 1 e 2 (HIV1/2), ao vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1), aos vírus das hepatites B e C, à doença de Chagas e sífilis, nas diferentes metodologias, com vistas ao registro de tais produtos junto a ANVISA como previsto na RDC 36/2015.

Para o controle da qualidade dos *kits* para diagnóstico de uso *in vitro* é verificada a conformidade sobre 02 parâmetros distintos: sensibilidade clínica ou diagnóstica que é avaliada pela incidência de resultados verdadeiramente positivos obtidos quando o teste é aplicado em indivíduos sabidamente portadores da doença em questão e especificidade clínica ou diagnóstica, que é avaliada pela incidência de resultados verdadeiramente negativos obtidos quando o teste é aplicado em indivíduos sabidamente não reagentes para doença em questão (BRASIL, 2015a). Vale ressaltar que para os produtos de diagnóstico de doenças transmissíveis pelo sangue, a ANVISA em conjunto com o INCQS, numa determinação interna, a partir do ano 2000 adotou os valores de sensibilidade de 100% e especificidade de no mínimo 99% para aprovação do registro dos produtos para o diagnóstico da sífilis.

A diversidade dos conjuntos diagnósticos da metodologia de TR disponibilizados a cada ano no mercado nacional e empregados na triagem sorológica da sífilis e sua variabilidade quanto à sensibilidade e especificidade justificam a importância do controle sistemático e rotineiro da qualidade e monitoramento desses produtos.

1.8.3 Análise das instruções de uso dos produtos para diagnóstico de uso *in vitro*

O controle da qualidade de produtos para diagnóstico *in vitro* inclui a análise detalhada dos rótulos e instruções de uso dos produtos, os quais devem ser capazes de identificar o produto e seu fabricante legal, bem como permitir a sua execução de forma correta apontando informações relativas à segurança e eficácia do produto para o usuário, profissional ou leigo. Esta análise é realizada com base em RDCs da ANVISA no uso de suas atribuições legais.

A Resolução da ANVISA RDC nº 206 de 17 de novembro de 2006 estabelece o Regulamento Técnico de Produtos para Diagnóstico de uso *in vitro* e seu registro, cadastramento, e suas alterações, revalidações e cancelamentos. Em seu artigo 3 determina que todos os dizeres e informações que acompanham o produto devem estar em concordância com as declaradas no processo (BRASIL, 2006).

Essa resolução inclui em seu ANEXO, o Regulamento Técnico de Produtos para Diagnóstico de Uso *in vitro*, uma série de atributos que devem estar presentes

nas rotulagens externa e interna do produto bem como nas instruções de uso que acompanham os produtos (BRASIL, 2006).

A RDC nº 206 foi revogada pela Resolução da ANVISA RDC nº 36 de 26 de agosto de 2015 que passou a vigorar a partir de 26 de outubro de 2015. A RDC nº 36 dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico *in vitro*, inclusive seus instrumentos e dá outras providências (BRASIL, 2015a). O capítulo V desta RDC trata dos requisitos de rotulagem e instruções de uso e nos seus artigos 34 e 35 descrevem as informações que devem estar contidas na rotulagem secundária (externa), rotulagem primária como também nas instruções de uso.

Portanto os dizeres das Resoluções RDC nº 206/2006 e RDC nº 36/2015 foram utilizados como instrumentos de avaliação das instruções de uso dos produtos analisados neste trabalho.

1.9 Justificativa

O INCQS, unidade pertencente à FIOCRUZ/RJ, tem como missão contribuir para a promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças, atuando como referência para as questões científicas e tecnológicas relativas ao controle da qualidade de produtos, ambientes e serviços vinculados à VISA. Assim se justifica o urgente controle sanitário desses produtos abrangendo o conceito de VISA “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse à saúde, incluindo o controle de bens de consumo, compreendidas todas as etapas, da produção ao consumo e ao controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde” definido na Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976, (BRASIL, 1976; 1990).

De acordo com o disposto no artigo 12 desta lei “Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde” (BRASIL, 1976). Neste contexto, em atendimento a demanda da ANVISA o LSH do Departamento de Imunologia (DI) do INCQS vem analisando a sensibilidade e especificidade dos *kits*

de diagnóstico de uso *in vitro* através de análise prévia. O LSH possui capacidade técnico-analítica e operacional e, vem desde 2005, realizando sistematicamente análise prévia dos *kits* para diagnóstico da sífilis, uma das atribuições para registro de tais produtos pertencentes à Classe de Risco IV, ou seja, produtos de alto risco ao indivíduo e alto risco à saúde pública segundo a RDC nº 36/2015 (BRASIL, 2015a).

Cabe ilustrar a definição contida no artigo 3º da Resolução da ANVISA RDC nº36 de 26 de agosto de 2015, item II–Análise Prévia: análise para verificar características do produto com finalidade de registro, alteração (quando couber) ou revalidação (BRASIL, 2015a).

Um dos instrumentos para avaliação dos atributos de sensibilidade e especificidade dos *kits* de diagnóstico de uso *in vitro* para sífilis através de análise prévia, fiscal e controle são os painéis sorológicos verdadeiro positivos sendo portanto, de extrema relevância sua revalidação com critérios claramente definidos que assegurem a sua qualidade, robustez e consistência.

Além disso, a seleção da metodologia de TR para diagnóstico da sífilis como objeto da análise deste trabalho se justifica na ampliação da utilização destes testes como uma das medidas adotadas pelo MS para reduzir o avanço vertiginoso desta doença declarada como epidêmica em outubro de 2016 e mantida em 2017 ratificando a importância do controle da qualidade dos TRs para diagnóstico precoce da sífilis, bem como sua imprescindibilidade para a saúde pública (BRASIL, 2016c; FORMENTI, 2016).

Aliado a isso, outra medida a ser discutida por este trabalho são os dizeres e as informações contidas nas instruções de uso dos TRs com a finalidade de evitar equívocos na execução do teste e na leitura visual dos resultados obtidos, pelos profissionais de saúde. Esta análise é corroborada pela medida tomada pelo DIAHV da SVS/MS em parceria com o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) de realização de tais testes pelos auxiliares e técnicos de enfermagem sob a supervisão de um enfermeiro, reforçando assim, mais uma vez, a necessidade de demonstrar a qualidade de tais produtos em diferentes ambientes de saúde (*point-of-care*).

2 OBJETIVO GERAL

Revalidar o painel sorológico positivo de sífilis e avaliar a qualidade e conformidade dos *kits* para diagnóstico sorológico da sífilis por meio da metodologia de Teste Rápido (TR), no período de 2012 a 2016.

2.1 Objetivos específicos

2.1.1 Reavaliar a reatividade das amostras que constituem o painel sorológico positivo para sífilis do Laboratório de Sangue e Hemoderivados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde.

2.1.2 Avaliar a sensibilidade e especificidade dos *kits* destinados ao diagnóstico da sífilis através da metodologia de TR.

2.1.3 Analisar a Instrução de Uso que acompanha os *kits* conforme a legislação vigente, a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC) nº 206 de 2006 e a RDC nº 36 de 2015.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi efetuado no LSH do DI do INCQS/FIOCRUZ e foi desenvolvido em três etapas que seguem descritas abaixo:

- Etapa 1 - Revalidação do painel sorológico positivo para sífilis.
- Etapa 2 - Avaliação da sensibilidade e especificidade dos *kits* destinados ao diagnóstico da sífilis da metodologia de TR recebidos no período de 2012 a 2016.
- Etapa 3 - Análise das instruções de uso dos *kits* à luz da legislação vigente, a RDC nº 206 de 2006 e a RDC nº 36 de 2015.

3.1 Etapa 1 - revalidação do painel sorológico positivo para sífilis

Segundo a definição do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos-BIOMANGUINHOS/FIOCRUZ, entende-se por painéis sorológicos, um conjunto de amostras produzidas a partir de plasma humano processado que se destinam ao controle da qualidade dos *kits* para diagnóstico em sorologia. As amostras que contêm determinantes antigênicos de um determinado marcador constituem o painel sorológico positivo e as que não contêm, constituem o painel sorológico negativo (INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBOLÓGICOS, 2014). Podem ser feitos *in house* ou adquiridos comercialmente.

O LSH, desde 2005 efetua sistematicamente análises prévia, controle e fiscal dos *kits* para diagnóstico da sífilis utilizando, dentre outros instrumentos, painéis sorológicos verdadeiro positivos confeccionados *in house* para análise do atributo de sensibilidade dos *kits*.

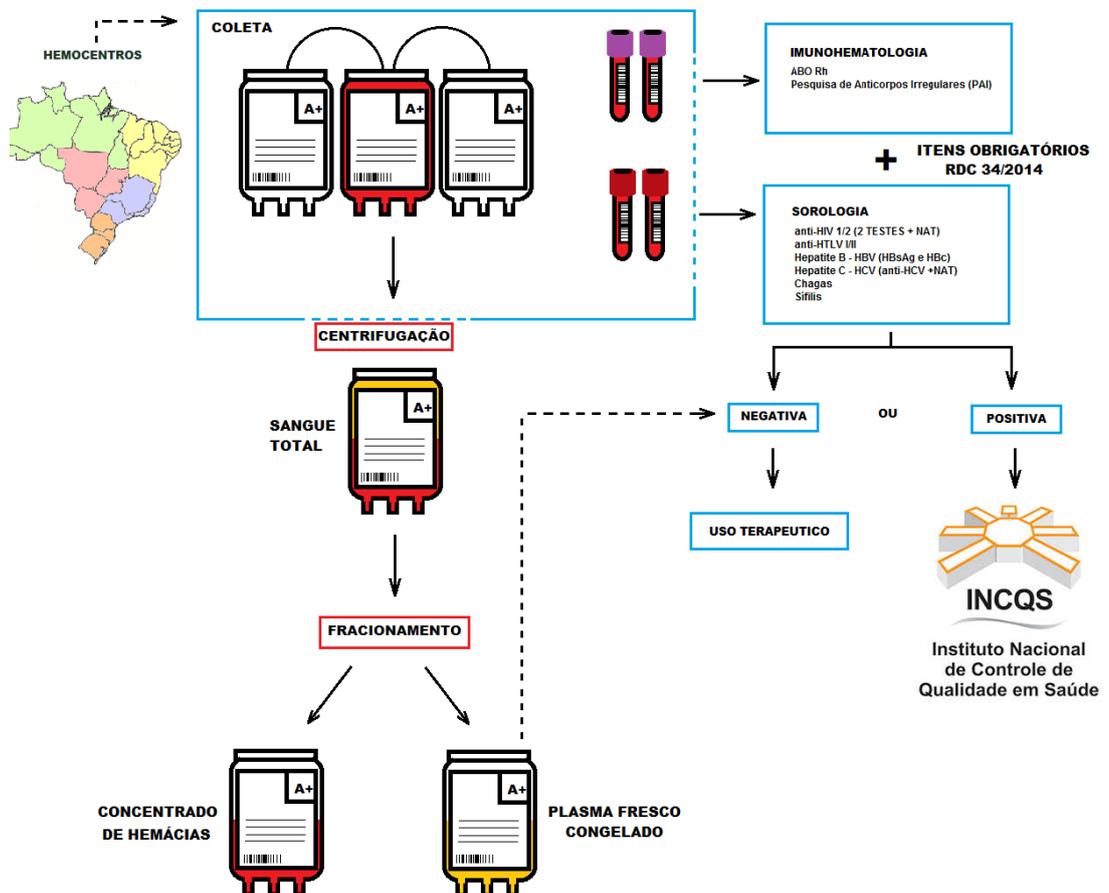
Os painéis são constituídos a partir de unidades de plasma descartadas provenientes de Serviços de Hemoterapia de diferentes regiões do país contactados por meio de solicitação formal para envio de unidades de plasma que após realização dos testes de triagem sorológica foram consideradas reagentes para sífilis.

Vale salientar que de acordo com a Resolução RDC nº 34/2014 e a Portaria Consolidada nº 05/2017 para cada doação devem ser realizados obrigatoriamente

testes laboratoriais de triagem de alta sensibilidade, para detecção de marcadores para doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, independentemente dos resultados de doações anteriores, segundo critérios determinados nesta Resolução e nas demais normas do MS. No caso da sífilis é necessário a realização de um teste para detecção de anticorpo antitreponêmico ou não-treponêmico (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2017c). As bolsas de plasma que foram utilizadas para confecção do painel sorológico verdadeiro positivo para sífilis do LSH foram recebidas em data anterior à vigência das normas supracitadas, porém os critérios adotados para confirmar o resultado positivo destas bolsas foram exatamente similares.

As unidades de plasma que constituíram o painel foram recebidas entre os anos de 1996 e 2006 e possuíam pelo menos um resultado reagente/positivo ou inconclusivo nos testes sorológicos de triagem citados anteriormente. As bolsas de plasma recebidas foram obtidas a partir do fracionamento do sangue total de doadores de sangue, colhido com anticoagulante ácido etileno-diamino tetracético (EDTA), nos Serviços de Hemoterapia como esquematizado na Figura 20.

Figura 20 - Processo de obtenção das unidades de plasma para confecção de painel sorológico.



Fonte: (MOTTA, 2016).

ABO Rh :Sistema ABO e Fator Rh; anti HIV 1/2: Anticorpos anti-Vírus da Imunodeficiência Humana tipos 1 e 2; anti HTLV I/II: Anticorpos anti-Vírus Linfotrófico de Células T Humana; HBV: Vírus da Hepatite B; HBsAg: Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B; HBe: Antígeno do core do vírus da Hepatite B; HCV: Vírus da Hepatite C; anti-HCV: Anticorpos anti-Vírus da Hepatite C; NAT: Teste de Ácido Nucleico.

As unidades de plasma foram encaminhadas ao LSH - INCQS congeladas, acondicionadas em caixas de isopor e acompanhadas de documentação pertinente, constando volume aproximado de plasma e resultados de sorologia, quando aplicável. No ato do recebimento, foram cadastradas em caderno ata (Recebimento de Plasma) como preconizado no Procedimento Operacional Padronizado (POP) número 65.3420.013. Finalizado o cadastro, as unidades receberam identificação alfanumérica própria do LSH (Figura 21) e foram ainda analisadas quanto à

integridade física, volume e identificação da reatividade descrita no rótulo (INCQS, 2012).

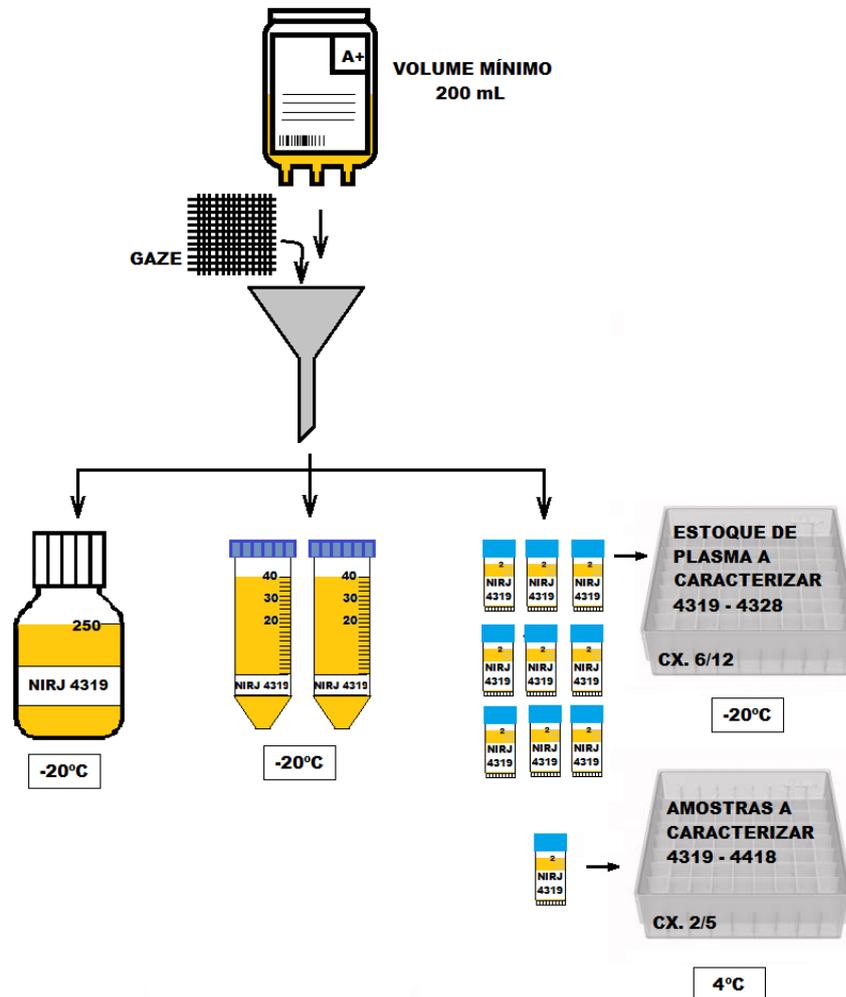
Figura 21 - Modelo de cadastro das amostras de plasma no Laboratório de Sangue e Hemoderivados do INCQS/FIOCRUZ.



Fonte : (INCQS, 2012).

Para confecção do painel positivo foram selecionadas apenas unidades de plasma com volume mínimo de 200 mL, sendo as demais descartadas. As unidades foram descongeladas à temperatura ambiente e seu conteúdo filtrado, individualmente, em gaze hidrófila (09 fios/cm², 05 dobras – 08 camadas) para minimizar a formação da fibrina. As bolsas fracionadas não receberam nenhum tipo de solução conservante. A estocagem das alíquotas de plasma foi realizada de acordo com o recipiente/volume. As garrafas Nalgene™ e Tubos Falcon™ de volume acima de 50 mL foram acondicionados em cestos separados e estocados a -20°C (câmara fria -20°C ± 5°C). Os criotubos de volume entre 1,0 a 1,8 mL foram acondicionados em duas caixas distintas, uma caixa contendo 09 criotubos foi estocada a -20°C (freezer -20°C ± 5°C) e a outra contendo um criotubo, representando cada unidade de plasma, estocado a 4°C (refrigerador, 4°C ± 2°C), para realização dos testes sorológicos de rotina. Caso a alíquota não apresentasse volume suficiente para realização dos testes eram utilizadas as alíquotas congeladas e assim sucessivamente, Figura 22.

Figura 22 - Esquema de fragmentação do plasma humano para estocagem.



Fonte: (Motta, 2016).

Após o recebimento, codificação e armazenamento das unidades de plasma, pelo laboratório, seguiu-se a etapa de caracterização e confirmação sorológica das unidades de plasma cumprindo rigorosamente a legislação vigente aplicável à triagem sorológica de doadores em Serviços de Hemoterapia. As unidades de plasma foram testadas frente a diferentes infecções: HIV1/2, HTLV-I/II, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e sífilis. As amostras com resultado confirmado para sífilis foram destinadas a confecção do painel sorológico positivo para sífilis.

3.1.1 Critérios adotados para a revalidação de cada amostra do painel positivo para sífilis

Para a revalidação do referido painel foram utilizados os mesmos critérios para a sua confecção e foram efetuados no mínimo, as seguintes metodologias:

- a)** 03 resultados positivos obtidos utilizando a metodologia de ELISA;
- b)** 01 TR;
- c)** 01 VDRL ou RPR;
- d)** 01 IFI.

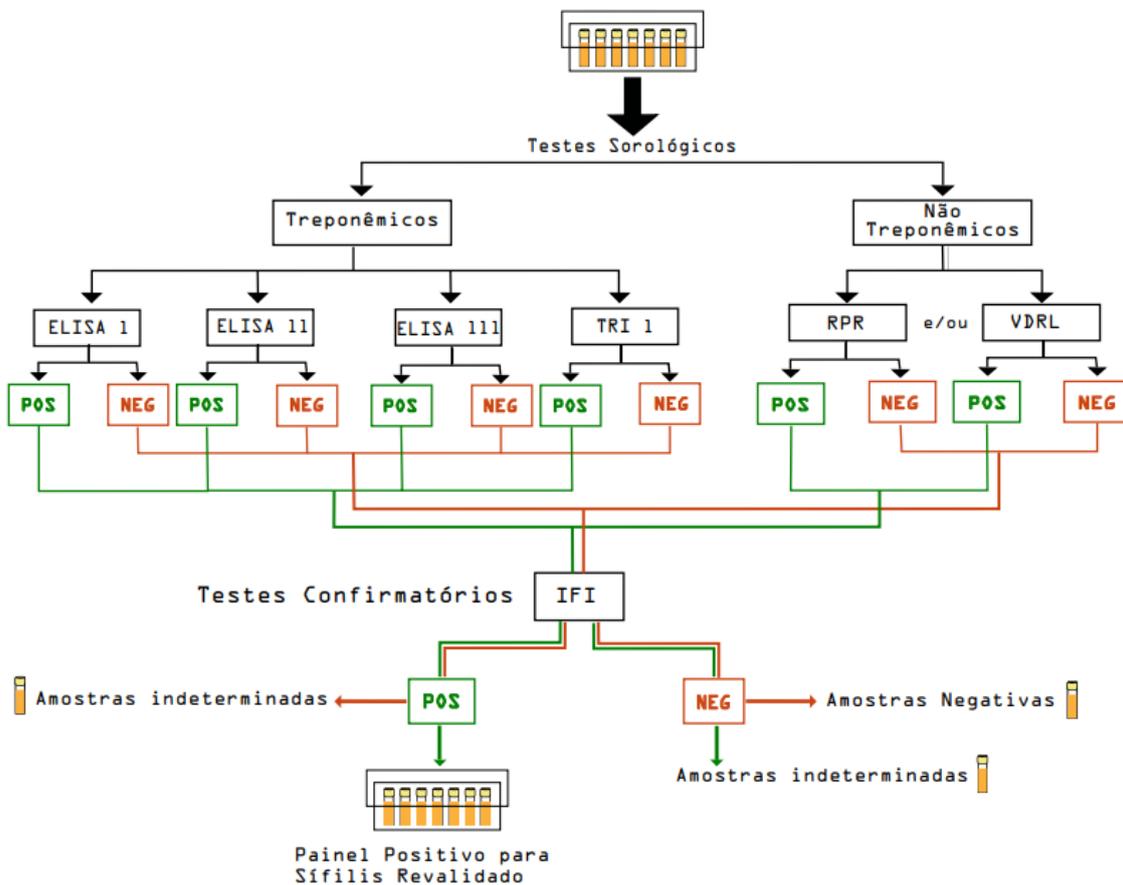
3.1.2 Procedimento empregado para a revalidação do painel positivo para sífilis

Para a revalidação do painel sorológico verdadeiro positivo para sífilis foi estabelecido o seguinte procedimento:

- a)** Desarquivamento dos cadernos de *kits* para diagnóstico no período de 2011 a 2015;
- b)** Identificação e busca de todos os protocolos de análise de cada *kit* para diagnóstico para sífilis por diferentes metodologias;
- c)** Levantamento dos protocolos de análise de todos os resultados analíticos individuais das amostras do painel sorológico verdadeiro positivo para sífilis no período de 2011 a 2015;
- d)** Elaboração de planilhas de EXCEL[®] contendo os resultados de cada amostra do painel sorológico verdadeiro positivo para sífilis obtidos a partir de todas as análises efetuadas no período de 2011 a 2015, além das seguintes informações:
 - ✓ nº do laudo de análise (LA) de cada produto,
 - ✓ nº da amostra,
 - ✓ resultado de cada amostra
 - ✓ valor da densidade ótica (DO) de cada amostra para os testes ELISA

- ✓ valor de *Cut Off*¹⁾ (CO) de cada teste ELISA
 - ✓ valor de intensidade da reação dos testes IFI e VDRL
- e) Cálculo da razão de todos os resultados dos testes da metodologia de ELISA, através da equação : DO/CO;
- f) Confirmação da positividade das amostras para sífilis mediante resultado positivo para: no mínimo três testes ELISA, um teste VRDL ou um teste RPR, um TR e um teste IFI, conforme mostrado na Figura 23.

Figura 23 – Procedimento empregado para revalidação do painel positivo de sífilis.



Fonte: (LSH, 2018).

ELISA: Ensaio Imunoenzimático; TR: Teste Rápido; RPR: *Rapid Plasma Reagin*; VDRL: *Venereal Diseases Research Laboratory*; POS: Positivo; NEG: Negativo; IFI: Imunofluorescência Indireta.

¹ O limiar de reatividade ou *cut off* de um teste é entendido como o ponto de corte, isto é, o valor acima do qual se deverá considerar o resultado como positivo.

3.2 Etapa 2 - avaliação da sensibilidade e especificidade dos *kits* destinados ao diagnóstico da sífilis da metodologia de teste rápido recebidos no período de 2012 a 2016.

3.2.1 Avaliação retrospectiva dos *kits* recebidos no período de 2012 a 2015.

Para realização desta etapa foram utilizados os dados e resultados das análises dos *kits* recebidos no período de 2012 a 2015 recuperados em duas fontes de utilização:

- a)** Sistema de Gerenciamento de Amostras- HARPYA (antigo SGAWeb) do INCQS;
- b)** Os cadernos de registros do LSH, denominados *Kits para Diagnóstico de Uso in vitro* dos produtos encaminhados para análise neste período.
- c)** Informações referentes aos diferentes *kits* analisados obtidas na Instrução de Uso de cada *kit* para o diagnóstico da sífilis

Para esta análise foram avaliados os seguintes atributos:

- ✓ Amostragem de TRs para diagnóstico da sífilis recebida por ano;
- ✓ Proveniência de tais *kits* - nacional ou importado;
- ✓ Tipo de sensibilização da fase sólida dos *kits* recebidos;
- ✓ Identificação nos registros do LSH e nos protocolos de análise dos números de amostras verdadeiro positivas e amostras verdadeiro negativas utilizados.
- ✓ Identificação nos registros do LSH e nos protocolos de análise do Padrão Internacional de Referência e do Soro de Referência NIBSC utilizados;
- ✓ Avaliação da conformidade dos *kits* quanto a sensibilidade e especificidade frente aos painéis utilizados.

3.2.2 Avaliação prospectiva dos *kits* recebidos no ano de 2016.

Nesta etapa os atributos analisados foram idênticos aos descritos no item 3.2.1, com o diferencial que os *kits* foram analisados no período do estudo e, com isso foram avaliados os valores de sensibilidade e especificidade numa amostragem de 1000 testes para cada *kit* de TR recebido para análise no LSH e objeto deste trabalho.

3.2.2.1 Avaliação do atributo de sensibilidade dos testes rápidos recebidos.

A sensibilidade dos *kits* para diagnóstico da sífilis recebidos no ano de 2016, foi avaliada utilizando o seguinte conjunto de reagentes:

- a) Painel sorológico positivo para sífilis;
- b) Painel sorológico internacional de referência de título misto, ou seja, painel contendo 20 amostras de plasma com volume de 0,5mL cada, provenientes de diferentes indivíduos, apresentando reatividades variáveis para anticorpos anti-treponema bem como reatividade para reaginas, testados por ensaios comercialmente disponíveis, incluindo as metodologias de ELISA e RPR;
- c) Padrão internacional OMS *Anti-Syphilis Quality Control Reagent Sample 1* (NIBSC code 12/B622). Trata-se de reagente de referência proveniente de indivíduos repetidamente positivos para anticorpo anti-sífilis testados por ensaios comercialmente disponíveis, incluindo as metodologias de ELISA e *line blot*.
- d) Painel nacional adquirido pelas empresas, o qual corresponde a um conjunto de amostras de soros com reatividades variáveis para os testes treponêmicos e/ou cardiolípicos utilizados no diagnóstico laboratorial da infecção pelo *T. pallidum*.

Os valores percentuais de sensibilidade dos *kits* foram calculados empregando-se a Equação 1 abaixo, na qual VP são amostras que possuem o analito em questão e que apresentam resultado positivo no teste utilizado e FN são amostras que possuem o analito em questão e que não apresentam resultado positivo no teste.

Equação 1 – Fórmula de determinação da sensibilidade

$$\text{SENSIBILIDADE (\%)} = \frac{\text{VP (Verdadeiro Positivas)}}{\text{VP+FN (Falso Negativas)}} \times 100$$

Fonte: (Guimarães, 1985).

3.2.2.2 Avaliação do atributo de especificidade dos testes rápidos recebidos

A especificidade dos *kits* para diagnóstico da sífilis recebidos no ano de 2016, foi avaliada utilizando-se painéis contendo amostras verdadeiro negativas e amostras frescas de soro humano além dos painéis comerciais citados no item 3.2.2.1.

Os valores percentuais de especificidade dos *kits* foram calculados empregando-se a Equação 2 abaixo, na qual VN são amostras que não possuem o analito em questão e que apresentam resultado negativo no teste utilizado e FP são amostras que não possuem o analito em questão e que apresentam resultado positivo no teste.

Equação 2 – Fórmula de determinação da especificidade

$$\text{ESPECIFICIDADE (\%)} = \frac{\text{VN (Verdadeiro Negativas)}}{\text{VN+FP (Falso Positivas)}} \times 100$$

Fonte: (Guimarães, 1985).

Além dos painéis sorológicos verdadeiro positivos e negativos foram utilizadas amostras de sangue total não reagente para sífilis nas análises dos produtos. Como amostra de sangue total positivo foram utilizados *spikes* de amostras plasma reagentes para sífilis. Para confecção dos *spikes*, as amostras de sangue total coletadas com anticoagulante EDTA foram centrifugadas a 10 minutos/5000 rpm em centrífuga clínica para retirada do plasma. O concentrado de hemácias obtido após centrifugação foi diluído volume a volume com o plasma reagente para sífilis.

Importante destacar que as análises foram realizadas seguindo-se estritamente as recomendações descritas nas instruções de uso que acompanhavam os produtos.

3.3 Etapa 3 - análise das instruções de uso dos *kits* de acordo com os atributos preconizados na legislação vigente RDC nº 206 de 2006 e RDC nº 36 de 2015.

3.3.1 Análise das informações contidas nas instruções de uso dos *kits* recebidos no período de 2012 a 2016.

A análise das instruções de uso destes produtos foi realizada de acordo com a RDC nº 206, de 17 de novembro de 2006 que exige o cumprimento de 21 itens, bem como com a RDC nº 36 de 26 de agosto de 2015 que exige o cumprimento de 24 itens. Estes itens são relacionados à garantia da qualidade, biossegurança, aspectos operacionais, obtenção e interpretação dos resultados de medição e aspectos legais. As duas resoluções da ANVISA preconizam o uso da língua portuguesa nas instruções de uso destes produtos.

3.3.1.1 *Indicadores presentes na RDC nº 206/2006:*

1. Nome comercial;
2. Descrição da finalidade ou uso do produto;
3. Descrição do princípio de ação ou aplicação do produto;
4. Relação dos componentes fornecidos com o produto;
5. Relação dos materiais, artigos, acessórios, insumos ou equipamentos necessários para a utilização do produto que não são fornecidos com o mesmo;
6. Indicação das condições adequadas de armazenamento do produto;
7. Descrição das precauções, dos cuidados especiais e esclarecimentos sobre os riscos decorrentes do manuseio do produto e seu descarte;
8. Orientações sobre os cuidados com a amostra biológica objeto do diagnóstico;
9. Descrição do processo de medição;
10. Orientações sobre os procedimentos de calibração do processo de medição;

11. Descrição dos procedimentos de cálculos e obtenção dos resultados da medição;
12. Informações sobre as limitações do processo de medição;
13. Orientações sobre o controle interno da qualidade a ser adotado pelo usuário para assegurar o desempenho adequado do processo de medição;
14. Informações sobre os valores de referência aplicáveis;
15. Descrição das características de desempenho do produto;
16. Indicação ao consumidor dos termos e condições de garantia da qualidade do produto.
17. Nome do solicitante, CNPJ, endereço;
18. Origem do produto, indicando o nome do fabricante e seu endereço;
19. Indicação do serviço de atendimento ao consumidor;
20. Relação das referências bibliográficas cujo conteúdo fundamenta ou comprova as informações fornecidas;
21. Data de edição das instruções de uso, com informação do mês e ano de edição ou revisão destas instruções.

3.3.1.2 *Indicadores presentes na RDC nº 36/2015:*

1. Nome técnico ou nome comercial do produto;
2. Razão social e endereço do fabricante legal, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica;
3. Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para “uso em diagnóstico *in vitro*”;
4. Usuário pretendido, quando aplicável;
5. Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis;
6. Princípio de funcionamento do teste ou do instrumento;
7. Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável;
8. Condições para coleta, manuseio, preparo e preservação das amostras;

9. Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso, como utilização de instrumento dedicado, e se aplicável, versão do *software*;
10. Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante;
11. Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros;
12. Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade;
13. Procedimento do ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;
14. Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;
15. Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;
16. Riscos residuais identificados;
17. Intervalos de referência, quando aplicável;
18. Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;
19. Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso;
20. Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;
21. Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos;
22. Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde;
23. Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica;

24. Indicação dos termos de garantia da qualidade do produto.

Para esta análise foi elaborada uma planilha de EXCEL[®] comparando os dizeres das instruções de uso contidas nas resoluções RDC nº 206/2006 e RDC nº 36/2015. Os seguintes critérios foram estabelecidos para esta análise:

- ✓ CUMPRE: o item em questão está inteiramente presente na instrução de uso.
- ✓ NÃO CUMPRE: o item em questão não está presente ou está parcialmente presente na instrução de uso.
- ✓ NÃO SE APLICA: o item em questão não precisa estar na instrução de uso.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Revalidação do painel sorológico positivo para sífilis

O painel positivo para sífilis do LSH foi confeccionado a partir de bolsas de plasma provenientes de serviços de hemoterapia de diferentes regiões do país recebidas entre os anos de 1996 e 2006 que possuíam pelo menos um resultado reagente/positivo ou inconclusivo para sífilis e portanto seriam descartadas, as quais tiveram confirmação sorológica para sífilis realizada no LSH.

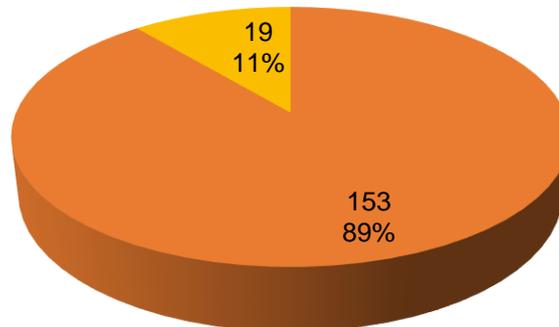
4.1.1 Levantamento do estoque das amostras do painel positivo para sífilis

No início de 2016 foi realizado o levantamento das amostras que constituíam o painel positivo para sífilis e foi identificado um quantitativo de 172 amostras verdadeiro positivas para sífilis.

Inicialmente foi verificado o volume de estoque de cada amostra. Somente amostras com um volume mínimo de 10 mL cumpriram o primeiro critério estabelecido para revalidação deste painel.

Das 172 amostras identificadas 19 (11%) foram descartadas por apresentar volume inferior a 10 mL e portanto não foram utilizadas na etapa de revalidação do painel. Sendo assim, um total de 153 amostras verdadeiro positivas para sífilis fizeram parte do painel positivo para sífilis a ser revalidado, conforme Gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição das amostras de plasma do painel positivo para sífilis quanto ao volume de estoque.



■ Amostras com volume superior a 10 mL ■ Amostras com volume inferior a 10 mL

Fonte: (LSH, 2018).

4.1.2 Levantamento das metodologias e testes realizados no período de 2011 a 2015.

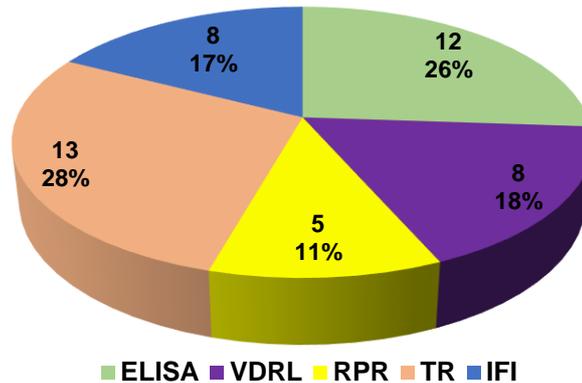
Para o levantamento das metodologias e testes realizados foram desarquivados os cadernos do LSH “Kits para Diagnóstico de Uso *in vitro*” dos anos de 2011 a 2015 nos quais obtivemos as informações sobre todos os produtos para diagnóstico da sífilis analisados neste período bem como a numeração de todos os protocolos de registro de resultado de todas as amostras pertencentes ao painel positivo para sífilis para cada um dos produtos analisados.

Os protocolos de registro de resultado dos testes de todos os produtos das metodologias de ELISA, VDRL, RPR, TR e IFI analisados nos anos de 2011 a 2015 foram identificados, listados e desarquivados das caixas box de armazenamento no LSH e os resultados da cada amostra do painel positivo para sífilis descritos no mesmo foram inseridos em planilhas de EXCEL®. Foram extraídos os resultados das amostras do painel positivo para sífilis a partir dos 145 protocolos de registro de resultado das análises de um total de 46 produtos, segundo sua metodologia assim distribuídos (Gráfico 2):

- a) 12 produtos de ELISA
- b) 8 produtos de VDRL
- c) 5 produtos de RPR

- d) 13 produtos de TR
- e) 8 produtos de IFI

Gráfico 2 - Distribuição das metodologias dos produtos de diagnóstico *in vitro* de sífilis analisados (2011-2015).



Fonte:(LSH, 2018).

ELISA: Ensaio imunoenzimático; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*; RPR: *Rapid Test Reagin*; TR: Teste Rápido; IFI: Imunofluorescência Indireta.

Para os produtos da metodologia de ELISA foram registrados os valores de DO de cada amostra do painel positivo para sífilis bem como os valores de CO de cada teste e calculada a razão (DO/CO) de cada amostra. Cabe ressaltar que os resultados obtidos dos testes das metodologias: ELISA, TR, RPR, VDRL e IFI são qualitativos, ou seja, reagente, não reagente e indeterminado.

A Tabela 1 mostra a distribuição do número total de protocolos de registro de resultado analisados por ano e por metodologia. Do total de 145 protocolos analisados 31 (21%) foram da metodologia de ELISA, 29 (20%) de VDRL, 19 (13%) de RPR, 26 (18%) de TR e 40 (28%) de IFI distribuídos nos anos de 2011 a 2015.

Tabela 1 – Distribuição do nº de protocolos por ano e por metodologia de produtos de diagnóstico *in vitro* de sífilis analisados (período 2011-2015).

Metodologia	2011	2012	2013	2014	2015	Total
ELISA	12	2	6	2	9	31
VDRL	5	7	11	4	2	29
RPR	0	0	5	4	10	19
TR	8	4	3	9	2	26
IFI	7	6	10	11	6	40
TOTAL	77	19	35	30	29	145

Fonte: (LSH 2018).

ELISA: Ensaio imunoenzimático; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*; RPR: *Rapid Test Reagin*; TR: Teste rápido; IFI: Imunofluorescência indireta.

O número total médio de protocolos de registro de resultado analisados por metodologia foi de 172 amostras do painel positivo para sífilis analisadas resultando num total de aproximadamente 7900 resultados inseridos nas planilhas de EXCEL® que posteriormente foram analisados para revalidação do painel positivo para sífilis.

4.1.2.1 Organização das planilhas de resultados.

Foram elaboradas cinco planilhas primárias de acordo com a metodologia analisada e em todas as planilhas foram inseridas as seguintes informações: nº da amostra, nº do LA de cada produto e resultado da amostra. Além disso, nas planilhas dos produtos referentes à metodologia de ELISA ainda foram acrescentadas duas informações: valor da DO de cada amostra, valor de CO de cada teste ELISA e a razão (DO/CO) para cada amostra. Nas planilhas das metodologias de VDRL e IFI foi acrescentada a informação do valor de intensidade de reação em “cruzes”. Cada amostra foi analisada individualmente em cada uma destas cinco planilhas primárias. O resultado de cada amostra por metodologia foi transferido para uma nova planilha (Tabela 2, no APÊNDICE A) denominada “Revalidação do painel positivo para sífilis” e nova análise foi realizada para a caracterização final da amostra de acordo com os critérios estabelecidos para confirmação da positividade das amostras. A Tabela 2 demonstra o modelo da planilha utilizada para sumarizar os resultados

correspondentes às 05 planilhas primárias, que podem ser vistos na íntegra no APÊNDICE A.

Tabela 2 – Modelo da planilha Revalidação do painel positivo para sífilis.

	ELISA	VDRL	RPR	TR	IFI	RES FINAL
	12 PRODUTOS	8 PRODUTOS	5 PRODUTOS	13 PRODUTOS	8 PRODUTOS	
Nº Amostra						
1						SEM VOLUME
2	POS	POS	POS	POS	POS	POS
3	POS	POS	POS	POS	POS	POS
4	POS	POS	POS	POS	POS	POS
5	POS	POS	POS	POS	POS	POS

Fonte: (LSH, 2018).

4.1.3 Confirmação da positividade de cada amostra do painel positivo para sífilis.

Para revalidação do painel positivo para sífilis cada uma das 153 amostras foi analisada individualmente para confirmação da sua positividade. Foi analisado o resultado de cada amostra nos diferentes produtos nas metodologias ELISA, VDRL, RPR, TR e IFI. Para a metodologia ELISA foram analisados os resultados de cada amostra em 12 diferentes produtos, para o VDRL resultados de 8 produtos, para o RPR resultados de 5 produtos, para o TR resultados de 13 produtos e para a IFI resultados de 8 produtos diferentes. O resultado da amostra era considerado positivo, negativo ou indeterminado de acordo com os seguintes critérios estabelecidos:

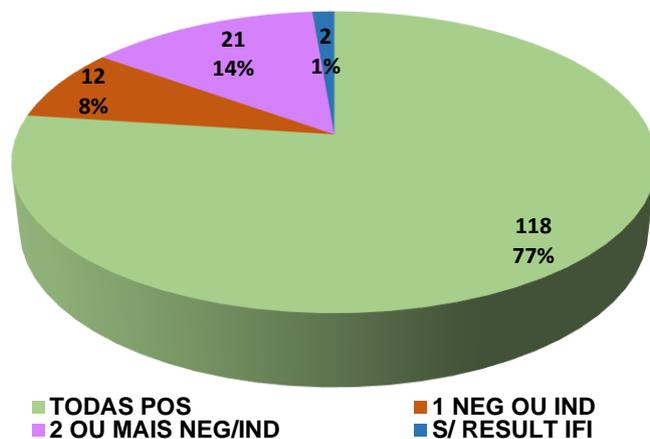
- ✓ Positivo – quando a amostra apresentava resultado positivo no mínimo em três testes ELISA, um teste VRDL ou um teste RPR, um TR e um teste IFI.
- ✓ Negativo – quando a amostra apresentava resultado negativo em todas as metodologias analisadas.
- ✓ Indeterminado – quando a amostra apresentava qualquer resultado diferente dos critérios estabelecidos acima.

A avaliação dos resultados de cada amostra individualmente frente às cinco diferentes metodologias executadas, como mostrado no Gráfico 3, resultou em:

- a) Das 153 amostras do painel positivo para sífilis 118 (77%) apresentaram resultado positivo para as cinco metodologias sendo revalidadas como amostras positivas.

- b) Das 153 amostras analisadas 12 (8%) apresentaram resultado positivo para quatro metodologias e um resultado negativo ou indeterminado para o VDRL ou RPR sendo revalidadas como amostras positivas.
- c) Das 153 amostras analisadas 3 (2%) apresentaram resultado positivo para as três metodologias de testes treponêmicos (ELISA, TR, IFI) e resultado negativo ou indeterminado para duas metodologias de testes não-treponêmicos (VDRL, RPR). Estas amostras foram consideradas como indeterminadas.
- d) Das 153 amostras analisadas 18 (12%) apresentaram resultado positivo para a IFI e resultado negativo para as metodologias ELISA e TR ou resultado negativo para ELISA, TR, VDRL e/ ou RPR sendo consideradas como amostras indeterminadas.
- e) Das 153 amostras analisadas 2 (1%) amostras não apresentaram resultado para IFI sendo também consideradas amostras indeterminadas.

Gráfico 3 - Distribuição dos resultados obtidos para as amostras de plasma (N=153) nas 5 metodologias (ELISA, VDRL, RPR, TR e IFI) avaliadas para a revalidação do painel positivo para sífilis.



Fonte: (LSH, 2018).

POS: Positiva; NEG: Negativa; IND: Indeterminada; S/RESULT IFI: sem resultado de imunofluorescência indireta.

É possível sugerir que as amostras caracterizadas como indeterminadas que apresentaram resultado positivo em todos os testes treponêmicos e resultado negativo para os testes não treponêmicos demonstrem um padrão de resposta sorológica característica de infecção recente. Na literatura este padrão de resposta na sífilis

primária está muito bem descrito e ratificado (ROTTA, 2005; AVELLEIRA, BOTTINO, 2006; CONTRERAS, ZULUAGA, OCAMPO, 2008).

No caso das amostras caracterizadas como indeterminadas que apresentaram resultado positivo para IFI, porém negativo para outros testes treponêmicos e negativo para um ou mais testes não treponêmicos, é possível sugerir que possuam um padrão de resposta sorológica característico de cicatriz sorológica. Considera-se cicatriz sorológica a persistência, após dois anos de acompanhamento pós tratamento, de resposta sorológica aos testes não treponêmicos em títulos baixos (até 1:4) acompanhado de testes treponêmicos positivos (ROTTA, 2005). Em cerca de 85% de pacientes com tratamento bem sucedido este perfil de resposta positiva para testes treponêmicos pode se manter durante vários anos (PEELING, HOOK, 2006; STEVENSON, HEATH, 2006)

Em resumo, após a revalidação do painel positivo para sífilis, das 153 amostras inicialmente positivas, 130 foram confirmadas como positivas enquanto 23 amostras passaram a ser consideradas como indeterminadas, conforme o Gráfico 4.

Gráfico 4 – Distribuição das amostras de plasma do painel positivo para sífilis revalidado.



Fonte: (LSH, 2018).

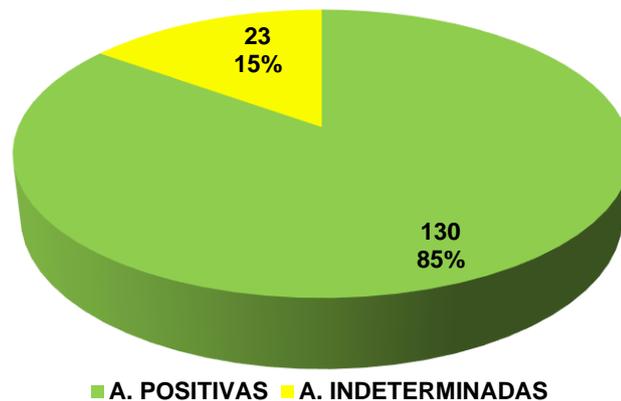
Todo processo produtivo apresenta etapas muito bem definidas e dentre elas está a etapa de validação anterior à implementação do produto bem como etapas que se seguem a esta para o controle da eficácia e qualidade do produto. O painel positivo para sífilis constituiu-se como produto a ser avaliado através da etapa de revalidação

sendo sua relevância fundamentada no tempo de uso destas amostras que é superior a 10 anos. Vários estudos sobre a avaliação de produtos para diagnóstico da sífilis demonstram utilização de painéis constituídos por amostras provenientes de bancos de sangue e a importância de uma caracterização muito bem realizada através de testes treponêmicos e não treponêmicos de diferentes metodologias (MEHRA et al., 2016; BAZZO et al., 2017).

Este painel foi e continuará sendo utilizado como instrumento essencial na análise prévia dos *kits* para diagnóstico da sífilis como os requisitos adotados pela ANVISA para registro dos produtos e consequente comercialização destes no país.

Portanto, a revalidação do painel positivo para sífilis contendo 130 amostras verdadeiro positivas e 23 amostras indeterminadas como mostrado no Gráfico 5, constituiu-se um produto tecnológico desta dissertação.

Gráfico 5 – Distribuição do painel positivo para sífilis revalidado.



Fonte: (LSH, 2018).
A: Amostras.

4.2 Avaliação da sensibilidade e especificidade dos kits destinados ao diagnóstico da sífilis da metodologia de teste rápido recebidos no período de 2012 a 2016.

A análise dos kits recebidos no período de 2012 a 2015 foi retrospectiva e para sua realização foram consultados os cadernos de registro do LSH “Kits para Diagnóstico de Uso *in vitro*” dos anos de 2012 a 2015 nos quais obtivemos as informações sobre todos os produtos para diagnóstico da sífilis da metodologia de TR, bem como a partir do sistema de gerenciamento de amostras HARPYA (antigo SGAWeb) do INCQS. Neste levantamento foi verificada a realização de análise prévia de um total de 10 produtos da metodologia de TR para obtenção de registro do produto junto a ANVISA e consequente comercialização dos mesmos no Brasil. Após este levantamento foram desarquivados todos os processos referentes aos produtos e consultados para recuperação da instrução de uso de cada produto.

Com relação ao ano de 2016 foram recebidos no INCQS 07 produtos para diagnóstico da sífilis referente a metodologia de TR para a realização da análise prévia como cumprimento da legislação sanitária, lei 6.360 de 1976 (BRASIL, 1976).

A análise dos produtos seguiu os procedimentos estabelecidos pelo INCQS quanto ao recebimento, cadastro e emissão de laudos inicialmente no Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGAWEB 2000) e, atualmente realizado no Sistema HARPYA 2.1.2442 vinculado ao Departamento de Informática do SUS (DATASUS).

4.2.1 Distribuição dos kits de teste rápido para diagnóstico da sífilis por ano de recebimento.

A Tabela 3 mostra a distribuição do número total de TRs analisados no período de 2012 a 2016 por ano de recebimento. Do total de 17 kits analisados neste período o maior percentual foi recebido no ano de 2016 (41%). O número total de kits analisados por ano está relacionado à demanda da ANVISA para registro/revalidação de produtos.

Tabela 3 – Distribuição dos *kits* de teste rápido para diagnóstico da sífilis por ano de recebimento no período 2012-2016.

ANO DE RECEBIMENTO	QUANTIDADE DE KITS
2012	2
2013	1
2014	5
2015	2
2016	7
TOTAL	17

Fonte: (LSH, 2018).

4.2.2 Codificação e identificação dos testes rápidos para diagnóstico da sífilis.

Os TRs foram codificados como TR 1 a TR 17 de acordo com a data de recebimento. As informações sobre a finalidade de uso, a procedência e matriz de análise foram coletadas das declarações contidas nas instruções de uso e estão listadas no Quadro 3.

Quadro 3 - Codificação e descrição sumária dos *kits* de TR recebidos no período de 2012 a 2016

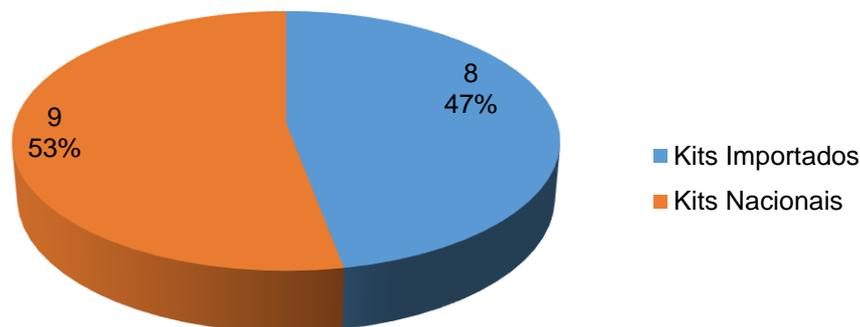
CÓDIGO	IDENTIFICAÇÃO DOS TESTES RÁPIDOS E FINALIDADE DE USO	MATRIZ DE ANÁLISE	PROCEDÊNCIA
TR 1	Teste imunocromatográfico para a detecção qualitativa de anticorpos contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 2	Teste qualitativo e rápido para detecção de anticorpos para todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 3	Teste imunocromatográfico para a detecção qualitativa de anticorpos contra antígenos do <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 4	Teste imunocromatográfico para detecção qualitativa de anticorpos IgG, IgM e IgA contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 5	Teste imunocromatográfico para detecção qualitativa de anticorpos IgG, IgM e IgA contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 6	Teste rápido DPP imunocromatográfico para a detecção de anticorpos treponêmicos e não-treponêmicos.	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 7	Teste rápido DPP para triagem qualitativa de anticorpos para HIV-1/2 e <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 8	Teste rápido imunocromatográfico para detecção qualitativa de anticorpos de todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) para HIV-1/2 e <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 9	Teste qualitativo e rápido para detecção de anticorpos de todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 10	Teste rápido DPP imunocromatográfico para detecção qualitativa de anticorpos contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 11	Teste imunocromatográfico para a detecção qualitativa de anticorpos contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 12	Teste imunocromatográfico rápido para detecção qualitativa de anticorpos totais contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional
TR 13	Teste imunocromatográfico rápido para detecção qualitativa de anticorpos (IgG e IgM) contra antígenos do <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 14	Teste imunocromatográfico de fluxo lateral para detecção qualitativa de anticorpos IgG, IgM e IgA contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 15	Teste imunocromatográfico rápido para a detecção qualitativa de anticorpos (IgG e IgM) contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 16	Teste imunocromatográfico rápido para a detecção qualitativa de anticorpos (IgG e IgM) contra o <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Importado
TR 17	Teste rápido imunocromatográfico para detecção qualitativa de anticorpos específicos para <i>Treponema pallidum</i> .	soro, plasma ou sangue total humano	Nacional

Fonte: (LSH, 2018)

TR: Teste rápido; IgG: Imunoglobulina G; IgM: Imunoglobulina M; IgA: Imunoglobulina A; DPP: Plataforma de Duplo Percurso; HIV-1/2: Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1/2;

O Gráfico 6 apresenta a distribuição quanto a procedência dos TRs analisados neste período. Quanto aos fabricantes dos *kits*, 53% trata-se de fabricantes nacionais (09/17) enquanto 47% (08/17) são de produtos importados.

Gráfico 6 – Distribuição dos *kits* de teste rápido recebidos entre 2012 e 2016 de acordo com a procedência.



Fonte: (LSH, 2018).

4.2.3 Avaliação de testes rápidos para diagnóstico da sífilis quanto a matriz de análise e finalidade de uso.

De acordo com as informações contidas nas instruções de uso, 100% dos *kits* (17/17) utilizam soro, plasma e sangue total humano como matriz de análise.

Com relação a finalidade, os 17 *kits* (100%) detectam qualitativamente anticorpos de todos os isotipos contra o *T. pallidum* sendo que dois produtos (12%) detectam no mesmo teste anticorpos totais contra HIV-1/2 e contra o *T. pallidum*, e um produto (6%) detecta anticorpos totais treponêmicos e não-treponêmicos, conforme Quadro 3.

Os TRs de diagnóstico da sífilis associados à detecção do HIV-1/2, representam um avanço tecnológico, no intuito de se verificar a infecção primária, geralmente causada pelo HIV, amplamente discutida na literatura internacional. Desde o reconhecimento da epidemia de Aids, epidemiologicamente, a sífilis tem sido intimamente associada à infecção pelo HIV aumentando a susceptibilidade bem como a transmissibilidade do HIV (DARROW et al., 1987; STAMM; ROMPALO, 1988;

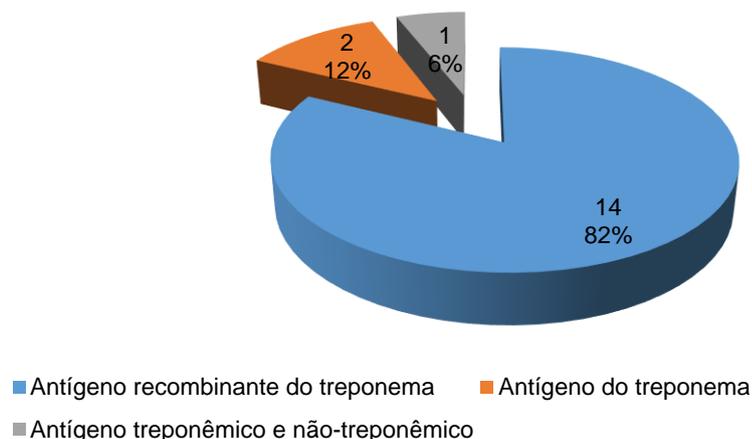
WASSERHEIT, 1992; BUCHACZ et al., 2004). Em 2015, a OMS pré-qualificou o primeiro TR multiplex para detecção de anticorpos anti-HIV e anti-*T. pallidum* (WHO, 2015). Vários estudos em diferentes populações foram realizados com o referido produto demonstrando bom desempenho clínico no diagnóstico da infecção pelo HIV bem como da sífilis presente ou passada (BLACK et al., 2016; BRISTOW et al., 2016; SHAKYA et al., 2016).

4.2.4 Avaliação quanto ao tipo de sensibilização da fase sólida dos testes rápidos recebidos entre 2012 e 2016.

De acordo com as informações contidas nas instruções de uso dos TRs, 82% (14/17) dos produtos utilizaram antígenos recombinantes do *T. pallidum* na linha teste, 6% (1/17) dos produtos utilizaram antígenos recombinantes do *T. pallidum* e antígeno não-treponêmico (cardiolipina+colesterol+lecitina) e 12% (2/17) empregaram na linha teste, o antígeno do *T.pallidum* não especificando serem recombinantes, conforme Gráfico 7.

Os TRs para detecção de anticorpos treponêmicos e não treponêmicos analisados são de procedência nacional sendo utilizado como teste confirmatório. De acordo com as informações descritas na instrução de uso este produto é destinado ao uso “beira de leito” para auxiliar no diagnóstico da sífilis permitindo que, o paciente já possa ser diagnosticado e encaminhado para o tratamento.

Gráfico 7 – Sensibilização da fase sólida dos testes rápidos para diagnóstico da sífilis recebidos entre 2012 e 2016 (N=17).



Fonte: (LSH, 2018).

4.2.5 Avaliação dos atributos de sensibilidade e especificidade dos testes rápidos de diagnóstico da sífilis analisados no período de 2012 a 2016.

Os valores de sensibilidade e especificidade de cada TR foram obtidos após análises laboratoriais, numa amostragem de 1000 testes, frente a painéis sorológicos verdadeiro positivos e verdadeiro negativos, bem como ao painel nacional encaminhado pelas empresas com reatividade variável para anticorpos anti-treponema, painel sorológico internacional de referência de título misto (PSS 202), e padrão internacional OMS *Anti-Syphilis Quality Control Reagent Sample 1* (NIBSC code 12/B622).

Importante destacar que as análises e interpretação dos ensaios foram realizadas seguindo-se estritamente as recomendações descritas nas instruções de uso que acompanhavam os produtos.

De acordo com a determinação interna da ANVISA em conjunto com o INCQS foram adotados, a partir do ano 2000, os valores de sensibilidade de 100% e especificidade de no mínimo 99% para aprovação do registro dos produtos para o diagnóstico da sífilis.

4.2.5.1 *Análise dos dados de desempenho de sensibilidade e especificidade declarados nas instruções de uso fornecidas pelos fabricantes dos testes rápidos.*

Dentre os 17 TRs analisados, um deles (6%) não declarou em sua instrução de uso os resultados de estudos de desempenho para determinação da sensibilidade e especificidade, e um deles (6%) não declarou os resultados de estudo de desempenho de sensibilidade, somente de especificidade. Com relação aos demais produtos (15/17), as informações obtidas dos resultados dos estudos de desempenho para definição dos atributos de sensibilidade e especificidade foram propositalmente suprimidas por se tratar de informações confidenciais, e estão apresentadas nas seguintes faixas:

- Sensibilidade - os resultados obtidos no estudo de sensibilidade variaram de 92,31% a 100%.
- Especificidade – os resultados obtidos no estudo de especificidade variaram entre 98% a 100%.

4.2.5.2 Cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade clínica ou diagnóstica dos testes rápidos.

Para o cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade clínica ou diagnóstica dos TRs analisados foram utilizadas as seguintes equações 1 e 2 :

$$\text{Sensibilidade (\%)} = \frac{\text{VP (Verdadeiro Positivas)}}{\text{VP+FN (Falso Negativas)}} \times 100 \quad (1)$$

e

$$\text{Especificidade (\%)} = \frac{\text{VN (Verdadeiro Negativas)}}{\text{VN+FP (Falso Positivas)}} \times 100 \quad (2)$$

4.2.5.3 Resultados dos testes realizados na avaliação da sensibilidade e especificidade clínica dos testes rápidos.

Um quantitativo médio de 850 amostras, foi utilizado para análise da sensibilidade e especificidade dos kits sendo 20% deste quantitativo de amostras verdadeiro positivas. Os TRs 15 e 16 foram analisados com um quantitativo menor de amostras pois embora fossem produtos com o mesmo número de lote tinham apresentações diferentes, conforme evidenciado na Tabela 4. A apresentação do TR15 era em tiras e do TR 16 em cassetes de TR, sendo a amostragem de 1000 testes dividida em 500 testes para cada apresentação. No entanto, as tiras foram igualmente sensibilizadas e a alteração estava vinculada à apresentação do produto: tiras teste ou cassete contendo as tiras montadas em um dispositivo plástico. Dezesesseis dos dezessete TRs analisados (94%) apresentaram sensibilidade de 100% e especificidade acima de 99% sendo considerados **SATISFATÓRIOS**. O TR 9 foi considerado **INSATISFATÓRIO**, pois tanto a linha controle como a linha teste apresentavam uma coloração muito fraca não permitindo uma leitura adequada do resultado e conseqüentemente não possibilitando o cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade, conforme o mostrado na Tabela 4 e Gráfico 8. Cumpre destacar que este produto não foi registrado, portanto não foi disponibilizado ao mercado nacional.

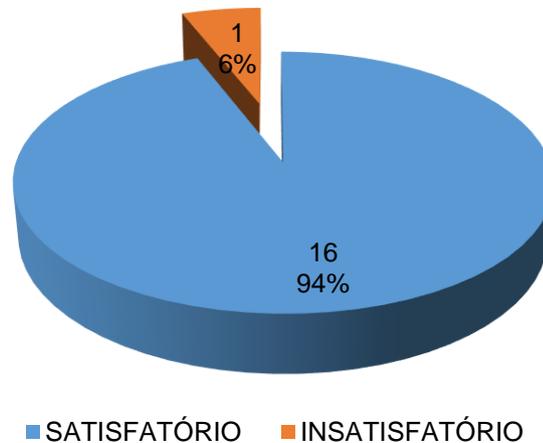
Tabela 4 – Valores de sensibilidade e especificidade dos testes rápidos (TRs) para diagnóstico da sífilis analisados no período de 2012 a 2016.

KIT	Nº total de amostras testadas	VP	FN	VN	FP	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
TR 1	895	209	0	683	3	100	99,5
TR 2	613	227	0	386	0	100	100
TR 3	955	350	0	603	2	100	99,6
TR 4	895	296	0	599	0	100	100
TR 5	940	355	0	585	0	100	100
TR 6	855	284	0	568	3	100	99,5
TR 7	713	243	0	466	4	100	99,2
TR 8	771	284	0	486	1	100	99,7
TR 9	INSATISFATÓRIO						
TR 10	855	248	0	606	1	100	99,8
TR 11	882	289	0	593	0	100	100
TR 12	886	343	0	543	0	100	100
TR 13	881	334	0	547	0	100	99,6
TR 14	878	330	0	548	0	100	100
TR 15	456	206	0	255	1	100	99,6
TR 16	426	187	0	238	1	100	99,6
TR 17	884	280	0	604	0	100	100

Fonte: (LSH, 2018).

VP: Verdadeiro Positivo; VN: Verdadeiro Negativo; FN: Falso Negativo; FP: Falso Positivo.

Gráfico 8 - Resultados obtidos na análise prévia dos 17 kits de teste rápido para diagnóstico da sífilis pelo LSH no período 2012-2016.



Fonte: (LSH, 2018).

Os TRs para diagnóstico da sífilis analisados que apresentaram valores de sensibilidade e especificidade dentro do exigido pela ANVISA (16/17) para produtos da classe IV receberam o laudo emitido pelo INCQS com resultado satisfatório como parte do processo com vistas ao registro/revalidação destes produtos nesta agência reguladora. Dados da literatura de um estudo multicêntrico realizado no Brasil com TRs para diagnóstico da sífilis de diferentes fabricantes, em quatro diferentes populações mostrou valores de especificidade maior que 95% e de sensibilidade variando de 64 a 100%, sendo os menores percentuais, na sua maioria obtidos, quando sangue total era utilizado como amostra, ao invés de soro (MABEY et al., 2006). Outro estudo mostrando uma avaliação laboratorial de quatro TRs para diagnóstico da sífilis também revelou percentuais de especificidade acima de 95% e sensibilidade variando de 87,8 a 97,3% (CAUSER et al., 2014). Além destes estudos, Tucker e colaboradores em 2010, numa revisão sistemática sobre o uso de TRs de diferentes fabricantes em clínicas de pré-natal demonstraram valores de sensibilidade mediana de 86% e especificidade de 99%. Somado a estes dados ainda podemos citar outro trabalho que avaliou a prevalência de sífilis numa população de rua através da utilização de um *kit* de TR e revelou uma sensibilidade de 81,4% e especificidade de 91,9%. Nossos resultados de valores de especificidade são corroborados por estes dados da literatura e os de sensibilidade ainda superam os mesmos. Assim como os autores citados podemos concluir, que os resultados encontrados suportam o papel destes testes na ampliação das estratégias de triagem pré-natal existentes, bem como

no diagnóstico da sífilis nas populações de risco e em locais de recursos limitados promovendo assim, a redução do número de casos na população adulta sexualmente ativa, acelerando a eliminação da sífilis congênita, bem como, permitindo acesso rápido ao tratamento adequado para esta infecção.

4.3 Análise das instruções de uso dos kits de acordo com os atributos preconizados na legislação vigente RDC nº 206 de 2006 e RDC nº 36 de 2015.

4.3.1 Análise crítica entre os dizeres da RDC 206/2006 e da RDC 36/2015.

As resoluções RDC 206/2006 e RDC 36/2015 estabelecem os critérios necessários para a concessão de registro dos produtos para diagnóstico *in vitro* analisados neste estudo. Ambas resoluções estabelecem itens relacionados à garantia da qualidade, biossegurança, aos aspectos operacionais, à obtenção e interpretação dos resultados de medição e legais, bem como a exigência da redação do texto na língua portuguesa. Cabe destacar que a RDC 206/2006 apresenta 21 itens e a RDC 36/2015, 24 itens.

Analisando-se criticamente os 21 itens da RDC 206/2006 e os 24 itens da RDC 36/2015 foram encontrados 19 itens comuns às duas resoluções relacionados na Tabela 5. Vale destacar que alguns itens da RDC 206/2006 se apresentam descritos em dois itens na RDC 36/2015 como:

- item 7 da RDC 206/2006 descrito nos itens 16 e 21 da RDC 36/2015;
- item 9 da RDC 206/2006 descrito nos itens 11 e 13 da RDC 36/2015, Tabela

5.

Foi verificado também a presença de um mesmo item da RDC 36/2015 em dois ou mais itens da RDC 206/2006 como:

- item 2 da RDC 36/2015 descrito nos itens 17, 18 e 19 da RDC 206/2006;
- item 13 da RDC 36/2015 descrito nos itens 9 e 11 da RDC 206/2006;
- item 15 da RDC 36/2015 descrito nos itens 14 e 15 da RDC 206/2006.

Tabela 5 - Itens comuns às Resoluções RDC 206/2006¹ e RDC 36/2015²

RDC 206/2006	RDC 36/2015
1 - Nome comercial	1 - Nome técnico ou nome comercial do produto
2 - Descrição da finalidade ou uso do produto	3 - Finalidade e modo de uso do produto, incluindo indicação de que é para "uso em diagnóstico <i>in vitro</i> ";
3 - Descrição do princípio de ação ou aplicação do produto, informando a base científica, bem como explicação concisa da metodologia, técnicas ou reações envolvidas;	6 - Princípio de funcionamento do teste ou do instrumento;
4 - Relação dos componentes fornecidos com o produto, descrevendo as especificações ou características técnicas qualitativas e quantitativas de cada componente;	9 - Descrição do produto, incluindo os acessórios e quaisquer limitações para seu uso, como utilização de instrumento dedicado, e se aplicável, versão do <i>software</i> ;
5 - Relação dos materiais, artigos, acessórios, insumos ou equipamentos necessários para a utilização do produto que não são fornecidos com o mesmo;	20 - Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;
6 - Indicação das condições adequadas de armazenamento do produto;	5 - Indicações de condições de armazenamento ou de manuseio aplicáveis;
7 - Descrição das precauções, dos cuidados especiais e esclarecimentos sobre os riscos decorrentes do manuseio do produto e seu descarte. Quando couber, apresentar, instruções de biossegurança, procedimentos para eliminar os materiais infectantes, derivados de sangue humano, animal ou de organismos geneticamente modificados (OGM), e alerta ao consumidor sobre a potencialidade de transmissão de doenças infecciosas;	16 – Riscos residuais identificados 21 - Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos;
8 - Orientações sobre os cuidados com a amostra biológica objeto do diagnóstico, descrevendo: sua obtenção e preparo; os cuidados de armazenamento e transporte; precauções com manuseio e descarte; fatores interferentes	8 - Condições para coleta, manuseio, preparo e preservação de amostras;
9 - Descrição do processo de medição: preparação da medição com todas as operações necessárias à utilização correta do produto; as técnicas de utilização dos reagentes e dos demais componentes do produto, descrevendo os volumes, tempos, condições ambientais; informações sobre procedimentos adicionais para executar a medição.	11 - Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros; 13 – Procedimento de ensaio incluindo cálculos e interpretação de resultados
11 - Descrição dos procedimentos de cálculos e obtenção dos resultados da medição;	13 - Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;
12 - Informações sobre as limitações do processo de medição, incluindo orientações sobre a utilização de testes adicionais mais específicos ou sensíveis, quando os resultados obtidos assim o sugerirem;	14 - Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;
13 - Orientações sobre o controle interno da qualidade a ser adotado pelo usuário para assegurar o desempenho adequado do processo de medição;	12 - Quando aplicável, recomendações para procedimentos de controle de qualidade;
14 - Informações sobre os valores de referência aplicáveis obtidos em populações sadias ou valores demográficos, epidemiológicos, estatísticos, desejáveis, terapêuticos ou tóxicos.	15 - Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;
15 - Descrição das características de desempenho do produto:	15 - Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;
16 - Indicação ao consumidor dos termos e condições de garantia da qualidade do produto;	24 - Indicação dos termos e condições de garantia da qualidade do produto;

Continuação da tabela 5	
17 - Nome do Solicitante, CNPJ, endereço;	2 - Razão social e endereço do fabricante, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica (Serviço de Atendimento ao Consumidor);
18 - Origem do produto, indicando o nome do fabricante e seu endereço;	2 - Razão social e endereço do fabricante, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica (Serviço de Atendimento ao Consumidor);
19 - Indicação do serviço de atendimento ao consumidor;	2 - Razão social e endereço do fabricante, junto com um número de telefone ou fax ou endereço de sítio eletrônico onde seja possível obter assistência técnica (Serviço de Atendimento ao Consumidor);
20 - Relação das referências bibliográficas cujo conteúdo fundamenta ou comprova as informações fornecidas;	Não há item correspondente.
21 - Data de edição das instruções de uso, com informação do mês e ano de edição ou revisão destas instruções.	23 - Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica; e

Fonte: (LSH, 2018).

¹Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 206/2006 (BRASIL,2006); ²Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 36/2015 (BRASIL, 2015a).

Nesta análise constatou-se também que 2 itens (10 e 20) da RDC 206/2006 estavam ausentes na RDC 36/2015. O item 10 se refere às “Orientações sobre os procedimentos de calibração do processo de medição” e o item 20 à “Relação das referências bibliográficas cujo conteúdo fundamenta ou comprova as informações fornecidas”. Além disso, 7 novos itens, listados na Tabela 6, foram incluídos na RDC 36/2015

Tabela 6 – Novos itens inseridos na RDC 36/2015¹

ITEM	DESCRIÇÃO
4	Usuário pretendido, quando aplicável;
7	Tipos de amostras ou matrizes a utilizar, quando aplicável;
10	Estabilidade em uso do produto, exceto para instrumentos, incluindo condições de armazenamento após abertura de embalagens primárias, bem como condições de armazenamento e estabilidade de soluções de trabalho, quando relevante;
17	Intervalos de referência, quando aplicável;
18	Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto;
19	Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso;
22	Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde;

Fonte: (LSH, 2018).

¹(BRASIL, 2015^a).

Destes 7 novos itens listados, somente os itens 4 e 7 foram inseridos na análise de instruções de uso dos TRs deste trabalho. Os itens 10, 17, 18, 19 e 22 não fizeram parte da análise por não se aplicarem aos produtos da metodologia de TR.

4.3.2 Análise das instruções de uso dos *kits* recebidos no período de 2012 a 2016 de acordo com os dizeres da RDC 206/2006 e RDC 36/2015.

Para a análise das instruções de uso foram considerados 19 dos 24 itens constantes da RDC 36/2015. Os 5 itens (11, 17 a 20) não se aplicam aos *kits* da metodologia de TR de uso profissional. O item 11 refere-se aos “Detalhes de qualquer tratamento ou manuseio dos produtos antes de estarem prontos para uso, como instalação, reconstituição, calibração, entre outros”, o item 17 aos “Intervalos de referência, quando aplicável”, o item 18 diz respeito “Quando relevante, requisitos de instalações especiais (como sala limpa) ou treinamento especial (como em segurança contra radiação) ou qualificações específicas do usuário do produto”, o item 19 aborda “Se o produto é fornecido estéril, instruções de como agir se a embalagem estiver danificada antes do uso”, e o item 20 refere-se ao procedimento de atuação “Para produtos destinados a usuários leigos, as circunstâncias nas quais o usuário deve consultar um profissional de saúde”. Alguns destes itens se aplicam a produtos de diagnóstico *in vitro* de outras metodologias bem como a produtos de auto-teste também contemplados nas duas resoluções citadas acima.

Com relação aos dois itens da RDC 206/2006 que não estão presentes na RDC 36/2015, o item 10 “Orientações sobre os procedimentos de calibração do processo de medição” que também não se aplica aos produtos da metodologia de TR, não fez parte da análise das instruções de uso entretanto, o item 20 “Relação das referências bibliográficas cujo conteúdo fundamenta ou comprova as informações fornecidas” foi considerado relevante para ratificar as informações descritas nas instruções de uso e foi inserido na análise das instruções de uso, listado ao final da Tabela 7 e destacado em vermelho. Embora este item tenha sido suprimido na RDC 36/2015 vigente, o seu cumprimento em 15 (88%) das 17 instruções de uso analisadas demonstra a sua relevância.

A Tabela 7 abaixo mostra os resultados da análise dos TRs de diagnóstico para sífilis recebidos no período 2012 a 2016 quanto ao cumprimento dos atributos em

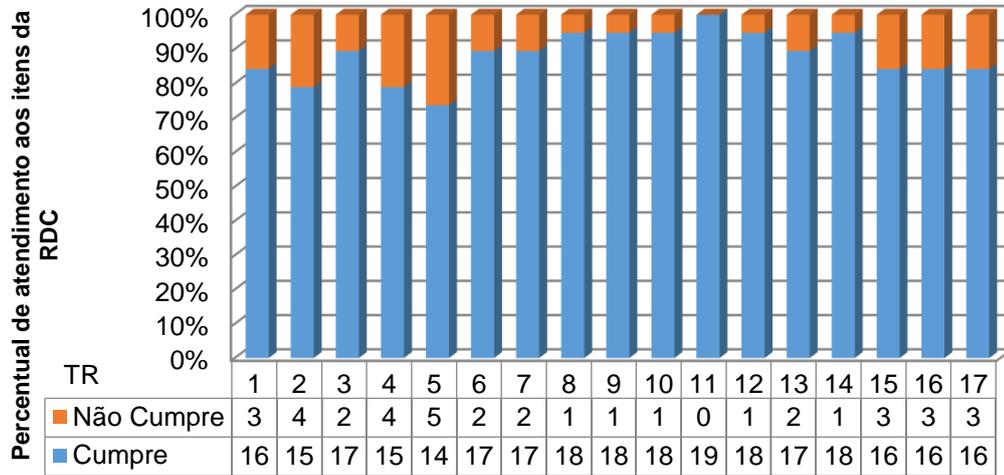
Continuação da tabela 7																	
13 - Procedimento de ensaio, incluindo cálculos e interpretação de resultados;	sim																
14 - Informação sobre substâncias interferentes ou limitações que podem afetar o desempenho do ensaio;	sim																
15 - Características de desempenho, tais como sensibilidade, especificidade, exatidão e precisão, exceto para instrumentos;	não	sim	sim	sim	sim	não	sim										
16 - Riscos residuais identificados;	sim	sim	sim	não	não	sim	não										
20 - Informação de outros produtos, materiais ou instrumentos necessários para a realização do ensaio ou reação;	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	não	sim	não							
21 - Alertas ou precauções a serem tomadas com relação ao descarte do produto, de seus acessórios e dos consumíveis usados, incluindo riscos de infecção ou microbiológicos, ambientais e físicos;	sim	sim	sim	não	não	sim	não										
23 - Data de emissão ou última revisão das instruções de uso e, quando apropriado, uma identificação numérica;	sim	não	não	sim	não	não	não	sim									
24 - Indicação dos termos e condições de garantia da qualidade do produto;	sim	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	sim	sim	não	sim	não	não	sim
20 - Relação das referências bibliográficas cujo conteúdo fundamenta ou comprova as informações fornecidas;	não	sim	não														

Fonte: (LSH, 2018).

¹Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 36/2015 (BRASIL, 2015a).

O desempenho dos fabricantes dos *kits* de TRs de diagnóstico para sífilis cujas instruções de uso foram analisadas quanto ao atendimento aos itens estabelecidos na RDC nº 36/2015 está representado no Gráfico 9 em valores percentuais.

Gráfico 9 – Percentual de atendimento das instruções de uso dos 17 *kits* de Teste Rápido (TR) analisados frente aos 19 itens da RDC 36/2015¹ no período 2012 a 2016



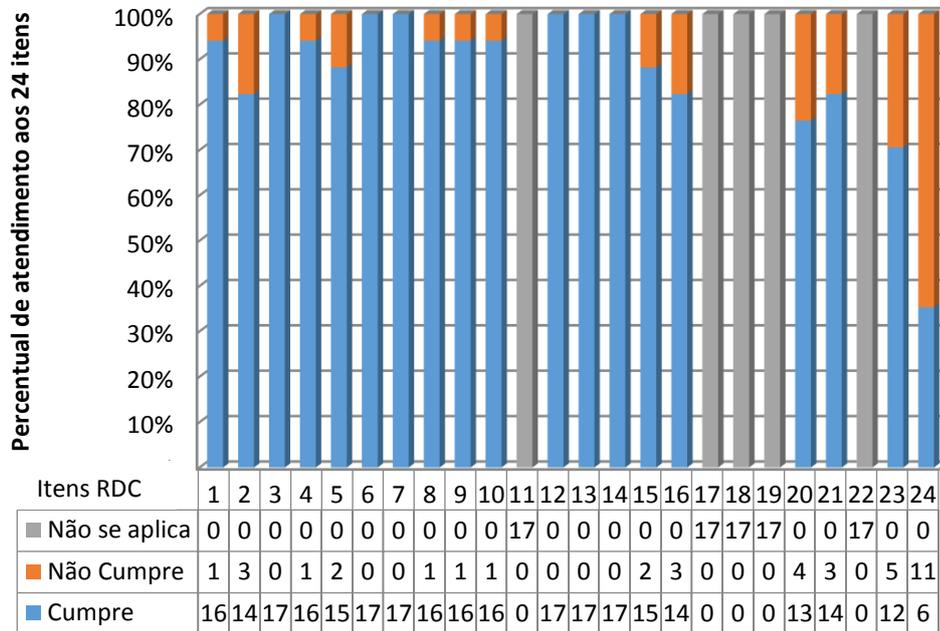
Fonte: (LSH, 2018).

¹Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA n° 36/2015 (BRASIL, 2015).

O Gráfico 9 mostra que dentre os 17 *kits* analisados, somente a instrução de uso do *kit* TR 11 (6%) atendeu a 100% dos 19 itens exigidos pela RDC 36/2015. As instruções de uso dos *kits* TR 8, TR 9, TR 10, TR 12, TR 14 cumpriram 18 dos 19 itens (95%) da RDC. Os *kits* TR 3, TR 6, TR 7 e TR 13 apresentaram instruções de uso com desempenho de 89% cumprindo 17 dos 19 itens desta legislação. Os *kits* TR 1, TR 15, TR 16 e TR 17 apresentaram instruções de uso com um desempenho de 84%, cumpriram 16 dos 19 itens analisados e por fim as instruções de uso dos *kits* TR 2 e TR 4 atenderam aos 15 itens desta legislação tendo cumprido 79% dos 19 itens analisados.

O Gráfico 10 mostra o percentual de atendimento de cada item estabelecido pela RDC 36/2015 pelos 17 *kits* de TR de diagnóstico de sífilis analisados.

Gráfico 10 - Percentual de atendimento de cada item estabelecido pela RDC 36/2015¹ pelos 17 kits de teste rápido para diagnóstico da sífilis no período de 2012 a 2016.



Fonte: (LSH, 2018).

¹Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 36/2015 (BRASIL, 2015).

O Gráfico 10 mostra que os itens 11, 17, 18, 19 e 22 não fizeram parte da análise das instruções de uso como mencionado anteriormente. Os itens 3, 6, 7, 12, 13, e 14 (06/19) foram considerados satisfatórios em todas (100%) as 17 instruções de uso analisadas. Os itens 1, 4, 8, 9, e 10 (05/19) foram satisfatórios em 16 instruções de uso, o item 5 (01/19) foi satisfatório em 15 instruções de uso, os itens 2, 16 e 21 (03/19) foram satisfatórios em 14 instruções de uso, o item 20 em 13 instruções de uso e por fim o item 23 foi satisfatório em apenas 12 instruções de uso analisadas. Vale destacar que o item 16 da RDC 36/2015 “riscos residuais identificados” embora presente em 82% (14/17) das instruções de uso analisadas não se apresenta de forma muito clara, ou seja, a instrução de uso do *kit* TR 14 apresenta este item num tópico denominado “risco residual” entretanto, em 13 das 17 instruções de uso analisadas não está descrito como item específico e encontra-se disseminado em tópicos denominados “precauções e cuidados especiais”, “avisos” ou ainda “notas” presentes nas instruções. Importante ainda destacar que o item 24 da RDC 36/2015 “Indicação dos termos e condições de garantia da qualidade do produto” apresentou o menor percentual de cumprimento (31%) estando presente em somente 6 instruções de uso analisadas.

Embora somente 01 instrução de uso dos 17 *kits* analisados tenha cumprido todos os itens da RDC 36/2015 vale destacar que os itens imprescindíveis para execução do teste relacionados ao procedimento, controle interno de qualidade, material necessário, orientações sobre as amostras, obtenção e interpretação dos resultados estava presente em 95% das instruções analisadas.

Outro ponto importante é a presença de esquemas ilustrativos em 88% (15/17) das instruções de uso analisadas que auxiliam o operador na execução do teste bem como na interpretação dos resultados, embora as resoluções RDC 206/2006 e RDC 36/2015 não contemplem nenhum item desta natureza.

Cumpra esclarecer que a ANVISA bem como os fabricantes destes produtos analisados foram informados do não cumprimento aos itens da RDC 36/2015. Os fabricantes são obrigados a corrigir suas instruções de uso e cumprir com todos os itens exigidos pela legislação antes de comercializarem seus produtos no país.

4.4 Produto tecnológico final

O produto tecnológico final do presente trabalho é o painel sorológico verdadeiro positivo para sífilis revalidado constituído por 130 amostras verdadeiro positivas e 23 amostras indeterminadas a ser empregado na rotina do LSH/INCQS promovendo a melhoria da capacidade analítica do laboratório no controle da qualidade de conjuntos diagnósticos de uso *in vitro* para sífilis para atender a demanda da ANVISA do MS.

O volume final de estoque das amostras do painel positivo para sífilis revalidado variou de 15 mL a 150 mL sendo 5 amostras com volume de 15 mL (3%), 89 amostras com volume entre 20 a 100 mL (58%) e 59 amostras com volume acima de 100 mL (39%).

Figura 24 – Painel verdadeiro positivo para sífilis revalidado.



Fonte: (LSH, 2018).

5 CONCLUSÕES

- O painel sorológico para sífilis revalidado é uma ferramenta imprescindível para a análise prévia dos *kits* para diagnóstico da sífilis. A análise prévia é um requisito para o registro destes produtos pela ANVISA e consequente comercialização no país.
- Os resultados dos valores de sensibilidade e especificidade para os testes rápidos apresentados permite concluir que os produtos desta metodologia empregados no diagnóstico sorológico da sífilis comercializados no país apresentam a qualidade necessária para sua utilização como uma das estratégias de enfrentamento da epidemia da sífilis no Brasil.
- As instruções de uso analisadas, embora não tenham cumprido a todos os itens das resoluções RDC 206/2006 e RDC 36/2015 apresentaram todas as informações necessárias para a execução da metodologia e interpretação dos resultados.

6 PERSPECTIVAS

- Devido a importância do painel sorológico verdadeiro positivo como uma ferramenta utilizada no controle da qualidade dos *kits* para diagnóstico da sífilis e por se tratar de um produto de fonte esgotável, para sua manutenção torna-se necessária a contínua caracterização de novas amostras.

- Dar continuidade à análise prévia dos TRs para o diagnóstico da sífilis como um atributo para o registro de tais produtos pela ANVISA e com isso, fornecer ao mercado nacional produtos com qualidade, facilidade no seu uso e interpretação, atributos imprescindíveis à estratégia de enfrentamento desta doença declarada epidêmica em 2016 no Brasil.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. M. V. **Produtos para diagnóstico de uso *in vitro* no Brasil**: uma avaliação do cenário na ANVISA dos últimos cinco anos (2004-2008). 2009. 68f. Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) - Escola Nacional de Saúde Pública, Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2009.

ADEGOKE, A. O. et al. Survival of *Treponema pallidum* in banked blood for prevention of Syphilis transmission. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 3, n. 7, p. 329-332, 2011.

AVELLEIRA, J.C.R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle Syphilis: diagnosis, treatment and control. **An Bras Dermatol**, v. 81, n. 2, p. 111-126, 2006.

AZEVEDO, E. Sífilis volta a ser epidemia no Brasil, e doença ganha dia nacional de combate. **EXTRA, Notícias Saúde e Ciência**. Rio de Janeiro, 16 out. 2017. Disponível em: <<https://extra.globo.com/noticias/saude-e-ciencia/sifilis-volta-ser-epidemia-no-brasil-doenca-ganha-dia-nacional-de-combate-21949038.html>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

AZULAY, R. D. História da sífilis. **An. Bras. Dermatol**, v. 63, n. 1, p. 3-4, 1988.

AZULAY M. M.; AZULAY D.R. Trypanomatoses. In: Azulay e Azulay. **Dermatologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 240-51.

BAZZO, M. L. et al. Evaluation of seven rapid tests for syphilis available in Brazil using defibrinated plasma panels. **Sex Transm Infect**, v. 93, n. S4, p. S46-S50, 2017.

BENZAKEN, A. S. et al. Field performance of a rapid point-of-care diagnostic test for antenatal syphilis screening in the Amazon region, Brazil. **International Journal of STD & AIDS**, v. 22, n. 1, p. 15-18, 2011.

BLACK, V. et al. Field evaluation of Standard Diagnostics' Bioline Hiv/syphilis Duo test among female sex workers in Johannesburg, South Africa. **Sex Transm Infect**, v. 92, p. 495-498, 2016.

BLENCOWE, H. et al. Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. **BMC Public Health**, v. 11, n. 3, p. 1-16, 2011.

BOZON, M. **Sociologia da sexualidade**. FGV Editora, 2004.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Poder Executivo, Brasília, DF, 19 dez.1973. Seção 1, p. 13049. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1970-1979/lei-5991-17-dezembro-1973-358064-normaatualizada-pl.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2017.

_____. Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Regulamenta a lei número 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Poder Executivo, Brasília, DF, 1974. Disponível em: <<https://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/109691/decreto-74170-74>>. Acesso em: 25 nov. 2017.

_____. lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set.1976. seção 1, p. 12647. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 16 set. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Os casos confirmados de AIDS e sífilis congênita deverão ser obrigatoriamente notificados às autoridades sanitárias com observância das normas legais e regulamentares aprovadas. Poder Executivo, Brasília, DF, 24 dez. 1986. Seção 1, p. 19827

_____. Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, 1990. . Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 16 set. 2015.

_____. Portaria SVS nº 08 de 23 de janeiro de 1996. Dispõe sobre o registro de produtos para diagnóstico de uso *in vitro* na Secretaria de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, 1996. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/portarias/08_96.htm>. Acesso em: 28 nov. 2017.

_____. Lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm>. Acesso em: 28 nov. 2017.

_____. Resolução RDC nº 185 de 17 de 22 de outubro de 2001. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Poder Executivo, Brasília, DF, 2001. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2001/185_01rdc.htm>. Acesso em: 26 nov. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 33, de julho de 2005. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Inclui doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. Poder Executivo, Brasília, DF, 15 de julho de 2005. Seção 1, nº 135, p. 111.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução RDC nº 206 de 17 de novembro de 2006. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Estabelece Regulamento Técnico de Produtos para Diagnóstico de uso in vitro e seu Registro, Cadastramento, e suas alterações, revalidações e cancelamentos. Poder Executivo, Brasília, DF, de 20 de novembro de 2006, Seção nº 222, p.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.472 de 31 de agosto de 2010. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelecer fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. Poder Executivo, Brasília, DF, 01 set.2010a. Seção 1, p. 50.

_____. Portaria nº 1.459 de 24 de junho de 2011. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. Disponível em: www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis. Acesso em: 21 out. 2016.

_____. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Poder Executivo, Brasília, DF, 2013a.

Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm>. Acesso em: 28 nov. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.712 de 12 de novembro de 2013. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 nov. 2013b. Seção 1, pág. 106.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Universidade Federal de Santa Catarina. **Diagnóstico da Sífilis. TELELAB**. Brasília, 2014a. . Disponível em: www.telelab.aids.gov.br. Acesso em: 10 out. 2016.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução RDC nº 34 de 11 de junho de 2014. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. Poder Executivo, Brasília, DF, de 16 de junho de 2014b, nº 113, Seção 1, p.50.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução. RDC nº 36 de 26 de agosto de 2015. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. Poder Executivo, Brasília, DF, de 27 de agosto de 2015a, Seção 1, p.43. . Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 16 set. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília, 2015b. . Disponível em: www.aids.gov.br. Acesso em: 01 out. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Relatório de Recomendação Nº159. Testes para Diagnóstico da Sífilis**. Brasília, 2015c. . Disponível em www.conitec.gov.br. Acesso em 10 out. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 158 de 04 de fevereiro de 2016. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Poder Executivo, Brasília, DF, de 05 de fevereiro de 2016a, nº 25, Seção 1, p.37.

_____. Ministério da Saúde Portaria nº 204 de 17 de fevereiro de 2016. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo território nacional, nos termos do anexo e dá outras providências. Poder Executivo, Brasília, DF, 09 jun.2016b. Seção 1, p. 37.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Sífilis Ano V**. Volume 47, nº 35. Brasília, 2016c. Disponível em www.aids.gov.br. Acesso em: 21 out 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis**. Brasília, 2016d.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.012 de 19 de outubro de 2016. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis e dá outras providências. Poder Executivo, Brasília, DF, 09 jun.2016e. Seção 1, nº 202, p. 25.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Pesquisa de Conhecimentos, Atitudes e Práticas relacionadas às IST e Aids na População Brasileira de 15 a 64 anos, 2013**. Brasília, DF, 2016f. Disponível em: www.aids.gov.br. Acesso em: 30 dez 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Sífilis 2017**. Volume 48, nº 36. Brasília, DF, 2017a. Disponível em www.aids.gov.br. Acesso em: 21 nov 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Nota Informativa Conjunta nº 024/2017 - DIAHV/SVS e DAF/SCTIE/MS** Brasília, DF, 2017b. Disponível em: www.aids.gov.br. Acesso em: 29 nov 2017.

_____. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 05. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Poder Executivo, Brasília, DF, 03 out.2017c. Seção 1, nº 190, p. 360.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Resolução RDC nº 211 de 22 de janeiro de 2018. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Dispõe sobre

o prazo de validade do registro de dispositivos médicos. Poder Executivo, Brasília, DF, de 23 de janeiro de 2018, Seção 1, p. 20. Disponível em: www.portal.anvisa.gov.br. Acesso em: 06 mar 2018.

BRISTOW, C. C. et al. Dual rapid lateral flow immunoassay fingerstick wholeblood testing for syphilis and HIV infections is acceptable and accurate, Port-au-Prince, Haiti. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 302, 2016.

BUCHACZ, K. et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. **Aids**, v. 18, n. 15, p. 2075-2079, 2004.

CAMPOS, F. E.; WERNECK, G. A. F.; TONON, L. M. **Cadernos de Saúde n. 4**. Belo Horizonte: Coopmed2001. 129 p.

CARRARA, S. **Tributo a Vênus**: a luta contra a sífilis no Brasil, da passagem do século aos anos 40. Rio de Janeiro: Ed. FIOCRUZ, 1996.

CARRARA, S. A geopolítica simbólica da sífilis: um ensaio de antropologia histórica. **Hist. Cienc. Saude-Manguinhos**, v. 3, n. 3, p. 391-408, 1997.

CARROL, J. M. Human Computer Interaction (HCI). In: SOEGAARD, M. & Friis, R. (Ed.). **Encyclopedia of Human-Computer Interaction**. Aarhus: The Interaction Design Foundation. 2009.

CAUSER, L. M. et al. A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. **PloS One**, v. 9, n. 3, p. e91504, 2014.

CAVALCANTE, E. D. A. “**A sífilis em Cuiabá**: saber médico, profilaxia e discurso mora -1870-1880”. 2003. 168 f. Dissertação (Mestrado em História) - Universidade Federal de Mato Grosso, Mato Grosso, 2003.

CHEN, X. S. Challenges in responses to syphilis epidemic. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. 793-794, 2017.

COELHO, N. Ministério da Saúde lança ação nacional de combate à sífilis. **Portal da Saúde**, BRASIL, 20 out. 2016. Disponível em: www.portalsaude.saude.gov.br. Acesso em: 21 out. 2016.

CONTRERAS, E.; ZULUAGA, S. X.; OCAMPO, V. Sífilis: la gran simuladora. **Asociación Colombiana de Infectología**, v. 12, n. 2, p. 349-356, 2008.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. In: ROZENFELD, S. (Org). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, p. 15-40, 2000.

COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária: saúde e cidadania**. Belo Horizonte: Coopemed, 2001. (Cadernos de Saúde n.4: vigilância sanitária).

DARROW, W. W. et al. Risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) infections in homosexual men. **American Journal of Public Health**, v. 77, n. 4, p. 479-483, 1987.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-Imunes**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guabanara Koogan, 2001.

FONSECA, M. G. P.; SZWARCOWALD, C. L.; BASTOS, F. I. Análise sociodemográfica da epidemia de Aids no Brasil, 1989-1997. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 6, p. 678-685, 2002.

FORMENTI, L. Ministro da Saúde admite que Brasil vive uma epidemia de sífilis. **ESTADÃO Saúde**. Brasília, 20 out. 2016. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,ministro-da-saude-admite-que-brasil-vive-uma-epidemia-de-sifilis,10000083382>>. Acesso em: 21 out. 2016.

FREYRE, G. M. **Casa Grande & Senzala**. 12. ed. Brasília: Universidade de Brasília, 1963.

GARNETT G.P., et al. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. **Sex Transm Dis**. v. 24, p.185-200, 1997.

GUIMARÃES, M. C. S. Exames de laboratório: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 18, n. 2, p. 117-120, 1985.

GORDON, S.M. et al. The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous penicillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. **N Engl. J. Med.**, v. 331, p. 1469-73, 1994.

HOOK, E. W. 3rd. Syphilis. **Lancet**, v. 389, p. 1559-57, 2017.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS. **O que são painéis sorológicos?** Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/perguntas-frequentes/70-perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-reativos/228-o-que-sao-paineis-sorologicos>> Acesso em: 08 jan 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP 65.3420.013: Cadastro, Distribuição e Armazenamento de Plasma para Confecção de Painéis Sorológicos**, Rio de Janeiro, 2012, 05 p.

KAY, N. S. et al. State of the art syphilis diagnostics: rapid point-of-care tests. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, Londres, v. 12, n.1, p. 63-73, 2014. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14787210.2014.860356>. Acesso em: 12 dez 2018.

MABEY, D. et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. **Sexually Transmitted Infections**, v. 82, n. suppl 5, p. v13-v16, 2006.

MARRAZZO, J. Syphilis and other sexually transmitted diseases in HIV infection. **Topics in HIV medicine: a publication of the International AIDS Society, USA**, v. 15, n. 1, p. 11-16, 2007.

MEHRA, B. et al. Evaluation of SD BIOLINE Syphilis 3.0 for rapid diagnosis of syphilis: Report from a regional sexually transmitted infection reference laboratory in North India. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 8, n. 1, p. 36, 2016.

MILANEZ, H. et al. 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.

MOTTA, R., S. **Ampliação e confecção do painel sorológico positivo de HIV destinado ao controle de qualidade de kits para o diagnóstico sorológico do HIV**. Rio de Janeiro, 2006.

NADAL, S. R.; FRAMIL, V. M. S. Interpretação das reações sorológicas para diagnóstico e seguimento pós-terapêutico da sífilis. **Rev. Bras. Colo-Proctol**, v. 27, n. 4, p. 479-482, 2007.

NETO, B. G. et al. A sífilis no século XVI- o impacto de uma nova doença. **Arq Ciênc Saúde**, v. 16, n. 3, p. 127-129, 2009.

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

PEELING, R. W.; HOOK, E. W. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. **The Journal of Pathology**, v. 208, n. 2, p. 224-232, 2006.

PEELING, R. W.; MABEY, D. Celebrating the decline in syphilis in pregnancy: a sobering reminder of what's left to do. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 8, p. e503-e504, 2016.

PINTO, V. M. et al. Prevalência de sífilis e fatores associados a população em situação de rua de São Paulo, Brasil, com utilização de Teste Rápido. **Rev. Bras. Epidemiol.** V. 17, n. 2, p. 341-354, 2014.

RATNAM, S. The laboratory diagnosis of syphilis. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 16, n. 1, p. 45-51, 2005.

RIVITTI, E. A. Sífilis. In: MACHADO-PINTO J. **Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas**. Rio de Janeiro: Medsi, 1994.

RIVITTI, E. A. Sífilis Adquirida. In: BELDA JÚNIOR, Walter. **Doenças Sexualmente Transmissíveis**. São Paulo: Atheneu 1999. p. 9-21.

ROTTA, O. Serological diagnosis of syphilis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 3, p. 299-302, 2005.

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

SANCHEZ, M. R. Syphilis. In: **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. 6.ed. USA: McGraw Hill, 2003, p.2163-88.

SINGH, A. E.; ROMANOWSKI, B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.12, p.187-209, 1999.

SHAKYA, G. et al. Evaluation of SD Bioline HIV/syphilis Duo rapid test kits in Nepal. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 450, 2016.

SOUZA E. M. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, p. 547-548, 2005.

STAMM, W. E.; ROMPALO, M. D. HIV Infection in Homosexual Men. **Jama**, v. 260, p. 1429-1433, 1988.

STEVENSON, J; HEATH, M. Syphilis and HIV infection: na update. **Dermatologic Clinics**., v. 24, n. 4, p. 497-507, 2006.

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

UJVARI, S. C. **A História da humanidade contada pelo vírus**. São Paulo: Ed. Contexto, 2011.

UNEMO, M. et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. e235-e279, 2017.

VAINFAS, R. **História e sexualidade no Brasil**. Graal, 1986.

WASSERHEIT, J. N. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 19, n. 2, p. 61-77, 1992.

World Health Organization Prequalification of In Vitro Diagnostics Programme, **Public Report**. 2015. Disponível em: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/151028_final_report_0179-012-00_sd_bioline_hiv_syphilis2.pdf?ua=1. Acesso em: 10 fev.2018.

YANSOUNI, C. P.; BOTTIEAU, E.; LUTUMBA, P. et al. Rapid diagnostics tests for neurological infections in central Africa. **Lancet Infect Dis**, v.13, p. 546-558, 2013.

APÊNDICE A - Tabela 2 - Revalidação do painel positivo para sífilis

	ELISA	VDRL	RPR	TR	IFI	RES FINAL
	12	8	5	13	8	
Nº Amostra	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	
1						SEM VOLUME
2	POS	POS	POS	POS	POS	POS
3	POS	POS	POS	POS	POS	POS
4	POS	POS	POS	POS	POS	POS
5	POS	POS	POS	POS	POS	POS
6						SEM VOLUME
7	POS	POS	POS	POS	POS	POS
8	POS	POS	POS	POS	POS	POS
9	POS	POS	POS	POS	POS	POS
10	POS	POS	POS	POS	POS	POS
11	POS	POS	POS	POS	POS	POS
12	POS	POS	POS	POS	POS	POS
13						SEM VOLUME
14						SEM VOLUME
15						SEM VOLUME
16						SEM VOLUME
17	POS	POS	POS	POS	POS	POS
18	POS	POS	POS	POS	POS	POS
19						SEM VOLUME
20	POS	POS	POS	POS	POS	POS
21						SEM VOLUME
22	POS	POS	POS	POS	POS	POS
23						SEM VOLUME
24	POS	POS	POS	POS	POS	POS
25	POS	POS	POS	POS	POS	POS
26	POS	POS	POS	POS	POS	POS
27	POS	POS	POS	POS	POS	POS
28	POS	POS	POS	POS	POS	POS
29	POS	POS	POS	POS	POS	POS
30	POS	NEG	POS	POS	POS	POS
31	POS	POS	POS	POS	POS	POS
32	POS	POS	POS	POS	POS	POS
33	POS	POS	POS	POS	POS	POS
34	POS	POS	POS	POS	POS	POS
35	POS	POS	POS	POS	POS	POS
36						SEM VOLUME
37	POS	POS	POS	POS	POS	POS
38	POS	POS	POS	POS	POS	POS
39	POS	POS	POS	POS	POS	POS
40	POS	POS	POS	POS	POS	POS
41	POS	POS	POS	POS	POS	POS
42	POS	POS	POS	POS	POS	POS
43	POS	POS	POS	POS	POS	POS
44	POS	POS	POS	POS	POS	POS
45	POS	POS	POS	POS	POS	POS
46	POS	POS	POS	POS	POS	POS

APÊNDICE A - Tabela 2 - Revalidação do painel positivo para sífilis (continuação)

	ELISA	VDRL	RPR	TR	IFI	RES FINAL
	12	8	5	13	8	
	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	
Nº Amostra						
47	POS	POS	POS	POS	POS	POS
48	POS	POS	POS	POS	POS	POS
49	POS	POS	POS	POS	POS	POS
50	POS	POS	POS	POS	POS	POS
51	POS	POS	POS	POS	POS	POS
52	POS	POS	POS	POS	POS	POS
53	POS	POS	POS	POS	POS	POS
54	POS	POS	POS	POS	POS	POS
55	POS	POS	POS	POS	POS	POS
56	POS	POS	POS	POS	POS	POS
57	POS	POS	POS	POS	POS	POS
58	POS	POS	POS	POS	POS	POS
59	POS	POS	POS	POS	POS	POS
60						SEM VOLUME
61	POS	POS	POS	POS	POS	POS
62	POS	POS	POS	POS	POS	POS
63	POS	POS	POS	POS	POS	POS
64						SEM VOLUME
65	POS	POS	POS	POS	POS	POS
66	POS	POS	POS	POS	POS	POS
67	POS	POS	POS	POS	POS	POS
68	POS	POS	POS	POS	POS	POS
69	POS	POS	POS	POS	POS	POS
70	POS	POS	POS	POS	POS	POS
71	POS	POS	POS	POS	POS	POS
72	POS	POS	POS	POS	POS	POS
73						SEM VOLUME
74	POS	POS	POS	POS	POS	POS
75	POS	POS	POS	POS	POS	POS
76	POS	IND	POS	POS	POS	POS
77	POS	POS	POS	POS	POS	POS
78	POS	POS	POS	POS	POS	POS
79	POS	IND	POS	POS	POS	POS
80	POS	POS	POS	POS	POS	POS
81	POS	IND	POS	POS	POS	POS
82	POS	POS	POS	POS	POS	POS
83	POS	POS	POS	POS	POS	POS
84	POS	POS	POS	POS	POS	POS
85	POS	POS	POS	POS	POS	POS
86	POS	POS	POS	POS	POS	POS
87	POS	POS	POS	POS	POS	POS
88	POS	POS	POS	POS	POS	POS
89	POS	POS	POS	POS	POS	POS
90	POS	POS	POS	POS	POS	POS
91	POS	IND	IND	POS	POS	IND
92	POS	POS	POS	POS	POS	POS
93	NEG	POS	POS	NEG	POS	IND

APÊNDICE A - Tabela 2 - Revalidação do painel positivo para sífilis (continuação)

	ELISA	VDRL	RPR	TR	IFI	RES FINAL
	12	8	5	13	8	
	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	
Nº Amostra						
94	NEG	IND	POS	NEG	POS	IND
95	POS	POS	POS	POS	POS	POS
96	NEG	POS	POS	NEG	POS	IND
97	POS	POS	POS	POS	POS	POS
98	POS	POS	POS	POS	POS	POS
99	POS	POS	POS	POS	POS	POS
100	POS	POS	POS	POS	POS	POS
101	NEG	POS	IND	NEG	POS	IND
102	POS	POS	POS	POS	POS	POS
103	POS	POS	POS	POS	POS	POS
104	POS	POS	POS	POS	POS	POS
105	POS	POS	POS	POS	POS	POS
106	POS	POS	POS	POS	POS	POS
107	NEG	POS	IND	NEG	POS	IND
108	POS	POS	POS	POS	POS	POS
109	POS	POS	POS	POS	POS	POS
110						SEM VOLUME
111	POS	POS	POS	POS	POS	POS
112	POS	POS	IND	POS	POS	POS
113	NEG	NEG	NEG	IND	POS	IND
114	POS	IND	NEG	POS	POS	IND
115	POS	POS	POS	POS	POS	POS
116	POS	POS	POS	POS	POS	POS
117	POS	POS	POS	POS	POS	POS
118	POS	POS	NEG	POS	POS	POS
119	POS	POS	POS	POS	POS	POS
120	NEG	IND	NEG	NEG	POS	IND
121	POS	POS	POS	POS	POS	POS
122	POS	POS	POS	POS	POS	POS
123	NEG	IND	NEG	NEG	POS	IND
124	POS	POS	NEG	POS	POS	POS
125	IND	POS	NEG	IND	POS	IND
126	POS	POS	POS	POS	POS	POS
127	POS	POS	POS	POS	POS	POS
128	POS	POS	POS	POS	POS	POS
129	POS	POS	POS	POS	POS	POS
130	POS	POS	POS	POS	POS	POS
131	POS	POS	NEG	POS	POS	POS
132	POS	NEG	NEG	POS	POS	IND
133	POS	POS	POS	POS	POS	POS
134	POS	POS	POS	POS	POS	POS
135	POS	POS	POS	POS	POS	POS
136	POS	POS	POS	POS	POS	POS
137	POS	POS	NEG	POS	POS	POS
138	NEG	IND	NEG	NEG	POS	IND
139	NEG	POS	POS	NEG	POS	IND
140	NEG	NEG	POS	NEG	POS	IND

APÊNDICE A - Tabela 2 - Revalidação do painel positivo para sífilis (continuação)

	ELISA	VDRL	RPR	TR	IFI	RES FINAL
	12	8	5	13	8	
	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	PRODUTOS	
Nº Amostra						
141	NEG	POS	POS	NEG	POS	IND
142	POS	POS	POS	POS	POS	POS
143	POS	POS	POS	POS	POS	POS
144	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	IND
145	NEG	POS	NEG	NEG	POS	IND
146						SEM VOLUME
147	POS	POS	POS	POS	POS	POS
148						SEM VOLUME
149	POS	POS	POS	POS	POS	POS
150	NEG	IND	POS	NEG	POS	IND
151	POS	POS	POS	POS	POS	POS
152	POS	POS	NEG	POS	POS	POS
153	POS	POS	POS	POS	POS	POS
154	POS	POS	NEG	POS	POS	POS
155						SEM VOLUME
156	POS	POS	POS	POS	POS	POS
157	POS	POS	POS	POS	POS	POS
158	POS	POS	POS	POS	POS	POS
159	POS	POS	POS	IND	NR	IND
160						SEM VOLUME
161	POS	POS	NEG	POS	NR	IND
162						SEM VOLUME
163	POS	POS	POS	POS	POS	POS
164	POS	IND	POS	POS	POS	POS
165	POS	POS	POS	POS	POS	POS
166	NEG	POS	POS	NEG	POS	IND
167	POS	POS	POS	POS	POS	POS
168	POS	POS	POS	POS	POS	POS
169	POS	POS	POS	POS	POS	POS
170	POS	POS	POS	POS	POS	POS
171	POS	POS	NEG	POS	POS	POS
172	NEG	POS	NEG	NEG	POS	IND

Fonte: (LSH, 2018).

ELISA: Ensaio Imunoenzimático; VDRL: *Venereal Diseases Research Laboratory*; RPR: *Rapid Test Reagin*; TR: Teste Rápido; IFI: Imunofluorescência indireta; RES: Resultado; POS: positivo; NEG: negativo; IND: indeterminado.