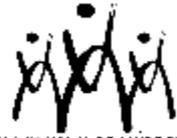


Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO ARCUCA
ENSP

“Detecção de Sífilis Adquirida em Comunidades de difícil acesso da região Amazônica: desafio a ser superado com a utilização dos testes rápidos”

por

Adele Schwartz Benzaken

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.

Orientador principal: Prof. Dr. Adauto José Gonçalves de Araújo

Segundo orientador: Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos

Manaus, dezembro de 2009.



Esta tese, intitulada

“Detecção de Sífilis Adquirida em Comunidades de difícil acesso da região Amazônica: desafio a ser superado com a utilização dos testes rápidos?”

apresentada por

Adele Schwartz Benzaken

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Sinésio Talhari

Prof.^a Dr.^a Angelica Espinosa Barbosa Miranda

Prof. Dr. Mauro Romero Leal Passos

Prof.^a Dr.^a Maria Luiza Garnelo Pereira

Prof. Dr. Adauto José Gonçalves de Araújo – Orientador principal

Tese defendida e aprovada em 16 de dezembro de 2009.

FICHA CATALOGRÁFICA

(Catalogação elaborada pela Biblioteca do ILMD – Fiocruz Amazônia)

B479d

Benzaken, Adele Schwartz.

Detecção de sífilis adquirida em comunidades de difícil acesso da região Amazônia: desafio a ser superado com a utilização dos testes rápidos. / Adele Schwartz Benzaken. - Manaus: Fiocruz/ Escola Nacional de Saúde Pública, 2009.

113p.; il.

Tese (Doutorado Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública) – Fiocruz / Escola Nacional de Saúde Pública, 2009.

Orientador-Principal : Prof^o Dr. Adauto José G. de Araújo.
Segundo-Orientador : Prof^o Dr. Reinaldo Souza dos Santos.

1. Saúde Pública 2. Doenças Sexualmente Transmissíveis
3. Sífilis 4. Comunidades ribeirinhas – Amazonas(Estado)
I. Título

CDD 616.951308113
22. ed.

Quando nasci, em meados dos anos 50, o uso recém disseminado da penicilina em todo o mundo parecia ter afastado o fantasma da sífilis do convívio com os seres humanos. Mas, eu não sabia disso.

Cresci judia e mulher que sou, convivendo com os moleques de minha rua, centro da cidade de Manaus, numa relação de mutuo respeito, o que não ocorria com as demais meninas de minha idade, nesta mesma cidade. Mas, eu não sabia disso.

Quando conclui minha residência em Ginecologia, achei que bastaria um consultório, com uma mesa ginecológica e um receituário, numa instituição pública para que pudesse ajudar as mulheres de minha terra a lidar com seu corpo e sua sexualidade. Estava enganada, mas eu ainda não sabia disso.

Foram tantas as coisas que eu não sabia e que o tempo foi cuidando de mostrar serem essenciais que às vezes chego a pensar que eu era de todo errada, por princípio. Não bastava saber medicina, precisava ser gerente de serviço, psicóloga, militante de movimento social, animadora de torcida e até diretora- criada em meados dos anos 80 - da Fundação Alfredo da Matta. Assim como, ao contrário do que sugeriam os livros textos, para controlar a sífilis e as demais Doenças Sexualmente Transmissíveis no meu estado não bastava disseminar diagnóstico e tratamento resolutivos e precoces.

Esta tese de doutorado, diz respeito a coisas que eu não sabia e, tenho certeza, vai me indicar coisas que ainda não sei.

**Dedico este trabalho para minha família que
carinhosamente me apoiou na vida
profissional**

aos meus pais, Willi e Robine (*in memoriam*)

aos meus filhos, Zehev, Tamar e Nina

ao meu marido, Asher

à tia Licita

AGRADECIMENTOS às pessoas e instituições que contribuíram na realização desta tese e possibilitaram sua conclusão.

Minha gratidão, em especial, aos meus orientadores, Dr. **ADAUTO JOSÉ GONÇALVES DE ARAÚJO**, pela paciência e amizade e ao Dr. **REINALDO SOUZA DOS SANTOS** pelo estímulo e conselhos.

Agradeço aos meus parceiros de longa data e a que mais recentemente convivo, **JOSÉ CARLOS GOMES SARDINHA, ENRIQUE GALBÁN GARCIA e LUENA XEREZ** pela contribuição na elaboração dos textos.

À equipe do setor de DST da Fundação Alfredo da Matta sempre presente e incansáveis na operacionalização de campo das pesquisas.

À Valderiza Pedrosa, Felicien Gonçalves Vásquez e ao Jamile Izan Lopes Palheta Junior setor de Epidemiologia da Fundação Alfredo da Matta pela amizade e apoio técnico na elaboração dos artigos.

À Dra. Luiza Garnelo pelo estímulo para cursar este doutorado.

Aos meus colegas e amigos de turma deste doutorado pela agradável convivência.

Ao Centro de Pesquisas Leônidas e Maria Deane (CPqL&MD) FIOCRUZ/Amazônia pela oportunidade.

Resumo

As infecções de transmissão sexual, em especial a sífilis, são um dos problemas de saúde mais comuns e ainda se desconhece sua real magnitude, inclusive no Brasil. Algumas explicações podem ser descritas pela insuficiência de recursos humanos e materiais necessários ao seu diagnóstico em zonas de difícil acesso, em diversos países. Nessas circunstâncias, exames de diagnóstico denominados testes rápidos têm um papel importante para a identificação da doença, e, na tentativa de demonstrar sua aplicabilidade e seu papel na gestão de políticas públicas este trabalho atuou em quatro frentes de pesquisa: Primeira - validação das características operacionais, de quatro diferentes testes rápidos treponêmicos em clínica especializada em Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), em Manaus, comparado-os com o FTA-Abs como “padrão ouro” e a avaliação da aceitabilidade dos testes junto aos profissionais e clientela testada. Segundo- Validação multicêntrica com outros três países participantes do estudo. Terceira – Estudos dirigidos a subgrupos de pessoas que habitualmente não acedem, de maneira espontânea, os serviços regulares de saúde. E, por fim – Estudos junto a populações de diferentes prevalências para a sífilis. Onde somadas as quatro etapas comprovou-se as principais virtudes desta nova geração de testes; rapidez e facilidade na execução e interpretação; aceitabilidade pelos pacientes e profissionais de saúde; favorecimento da decisão do tratamento imediato; dispensar energia elétrica ou profissional especializado. As evidências levantadas por estas investigações enfatizam o papel que os testes rápidos jogarão nos próximos anos, para o controle da sífilis.

Palavras chaves: sífilis, testes rápidos, diagnóstico, reprodutibilidade

Abstract

Sexually Transmitted Infections, particularly syphilis, are one of the most common health problems worldwide and its real magnitude is still unknown, including in Brazil. The lack of skilled human resources and basic laboratory infrastructure in areas of difficult access in many parts of the world contribute to explain it. Under these circumstances rapid tests represent a promising and valuable alternative to traditional syphilis diagnostic. To demonstrate the test's applicability and its role for public policy, this thesis explored four different research fronts: First- the validation of the performance characteristics and the operability of different syphilis rapid tests were carried out in a Sexually Transmitted Infection clinic in Manaus, Brazil. Four treponemical syphilis rapid tests were compared against the “gold standard” FTA-Abs. This portion of the research also includes a study on the acceptability of the rapid tests by the health professionals, as well as patients. Second- Validation of syphilis rapid tests with three other countries participating in a multicentric study. Third- Studies on the use and acceptability of the tests for target groups which do not have regular or easy access to health services and are also difficult to reach locations. Lastly, the rapid tests were tested in target groups with different Syphilis prevalence. These different phases of the research proved the virtues of this new generation of tests: speed and ease of use and interpretation of results, patient and health professional acceptability, the test increases the likelihood of immediate treatment, and it does not require electric power or specialized professionals. The results obtained emphasize and evidence the importance of the role that rapid tests have in the diagnosis and control of syphilis

Key words: Syphilis, Rapid Test, diagnostic, reproducibility

SUMÁRIO

Resumo	vi
Abstract	vii
Lista de Figuras, Tabelas e Quadros	ix
Lista de Abreviaturas e Siglas	xii
1. Introdução	1
2. Situação Epidemiológica e Desafios para o Controle da Sífilis	7
2.1 Diagnóstico laboratorial de sífilis	8
2.2 Testes rápidos para diagnóstico da sífilis	17
3. Objetivos	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4. Artigos	
Artigo 1. Rapid tests for diagnosing syphilis: validation in an STD clinic in the Amazon Region, Brazil	23
Artigo 2. Prospective multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis	40
Artigo 3. Rapid Point-of-Care Diagnostic Test for Syphilis in High Risk Populations, Manaus, Brazil	51
Resumo 1 . Controle da sífilis em populações indígenas: desafio a ser superado pelo postulado da equidade e o uso da tecnologia	58
Artigo 4. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil	59
Artigo 5. Teste rápido para o controle da sífilis congênita no pré-natal em mulheres em área fronteiriça da região amazônica, Brasil	76
5. Considerações Éticas	90
6. Considerações Finais	91
7. Referências	97
8. Anexos	102

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Introdução

Figura 1. Duração e Sinais clínicos da Sífilis Adquirida	1
Quadro 1. Manifestações clínicas da sífilis de acordo com a evolução e estágios da doença	2
Tabela 1. Sensibilidade e especificidade dos Testes não treponêmicos e treponêmicos para diagnóstico da sífilis adquirida de acordo com o estágio da doença não tratada	8
Tabela 2. Sensibilidade e especificidade dos testes treponêmicos para diagnóstico da sífilis sem especificar o estágio da sífilis adquirida	9
Figura 2. Reatividade dos testes sorológicos de acordo com o estágio da sífilis	14
Tabela 3. Avaliação segundo níveis de evidência e grau e recomendação ...	15
Tabela 4. Gradação segundo níveis de evidência e de recomendação	15
Figura 3. Instruções para a realização do teste rápido para diagnóstico da sífilis	18
Tabela 5. Validação multicêntrica do desempenho de seis testes rápidos para sífilis em diferentes laboratórios	20
Tabela 6. Validação multicêntrica do desempenho de três testes rápidos para sífilis em diferentes laboratórios	21

Artigo 1

Table 1. Characteristics of the sample employed for the validation of rapid tests at a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil	29
Table 2. Cases studied and number and percentage of positives for FTA-Abs according to the main reason for visiting a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.	29
Table 3. Performance of each one of the rapid tests for syphilis in comparison with FTA-Abs at a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.	31
Table 4. Reproducibility of rapid tests for syphilis carried out in a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.	31
Table 5. Acceptability and willingness of patients to wait for results of rapid tests at a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.	33

Artigo 2

Table 1. Sensitivity and specificity ($\pm 95\%$ confidence intervals) of the Abbot Determine test	46
Table 2. Sensitivity and specificity ($\pm 95\%$ confidence intervals) of the Omega Visitect test	48
Table 3. Sensitivity and specificity ($\pm 95\%$ confidence intervals) of the Qualpro Syphicheck test	48
Table 4. Sensitivity and specificity ($\pm 95\%$ confidence intervals) of the Standard Bioline test	48
Table 5. Rapid plasma reagin (RPR) test results and titre for samples with positive gold standard and false negative rapid test	48
Artigo 3	
Figure 1. Rapid point-of-care syphilis test. Finger prick (left); diagnostic cassette with test bands results (right).	53
Figure 2. Time-fl ow analysis for point-of-care (POC) syphilis testing and treatment during a visit to a sexually transmitted infections clinic in a red-light area of Manaus, Brazil, 2006	54
Table. Responses to selected questions on a questionnaire administered to 60 patients undergoing POC syphilis testing in na STI clinic, Manaus, Brazil, 2006	55
Artigo 4	
Table 1. Population characteristics, Harbour STI Clinic, Manaus, Brazil . . .	66
Table 2. Syphilis serological status by sex, VisiTect Syphilis result and reported syphilis treatment in Manaus, Brazil	68
Table 3. Economic evaluation of syphilis serological testing using VisiTect Syphilis or VDRL in high-risk populations in Manaus, Brazil	69
Artigo 5	
Tabela 1. Numero de grávidas incluídas no estudo segundo países de origem	87
Tabela 2. Comportamento de algumas variáveis epidemiológicas e sócio-demográficas em gestantes do Alto Solimões segundo países de origem . . .	87
Tabela 3. Testes diagnósticos empregados e positividade segundo países de origem. Região do Alto Solimões. 2006	87
Tabela 4. Positividade segundo grupos de idades quinquenais, testes diagnósticos e países de origem . Região do Alto Solimões. 2006	88

Tabela 5. Validação do teste rápido Visitect ®, Omega Diagnostics,UK”
em população de baixo risco para sífilis comparado com FTA-Abs e VDRL. 89

Considerações Finais

Tabela 7. Comportamento do teste rápido, VisiTect Omega, em populações
de alto e baixo prevalência de sífilis, comparado com FTA-Abs, no Alto
Solimões e na cidade de Manaus, Amazonas. 95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

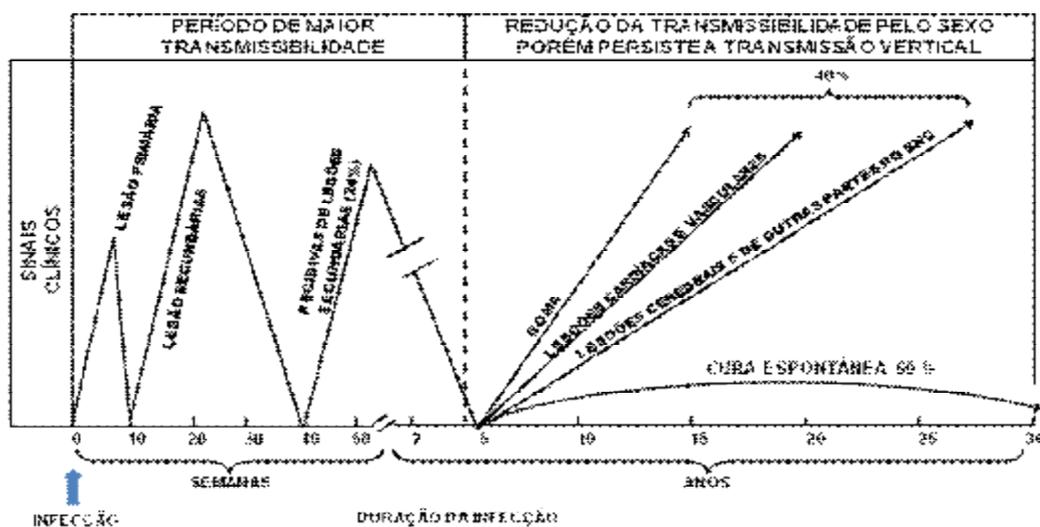
- BASHH** - *British Association for Sexual Health and HIV*
- CDC** - *Center of Diseases Control*
- CEG** - *Clinical Effectiveness Group*
- DFA-TP** – *Direct Fluorescent Antibody Test for Treponema Pallidum*
- DFAT-TP** – *Direct Fluorescent Antibody Tissue Test for Treponema Pallidum*
- DSEI** - Distrito Sanitário Especial Indígena
- DST** - Doenças Sexualmente Transmissíveis
- EIA** – *Enzyme Immunoassay*
- ELISA** – *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*
- FOIRN** - Federação das Organizações Indígenas do Alto Rio Negro
- FTA-Abs** - *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test*
- FTA-Abs DST** - *Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Double-Staining Test*
- FUNASA** - Fundação Nacional de Saúde
- HIV**- Vírus da Imunodeficiência Humana
- HSH** - Homens que fazem Sexo com homens
- LAFRON** - Laboratório de Fronteira
- LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- MHA-TP** - *Microhemagglutination Assay for Antibodies to Treponema pallidum*
- OPAS** - Organização Pan-Americana da Saúde
- OMS**- Organização Mundial da Saúde
- PCR**- *Polymerase Chain Reaction*
- RPR**- *Rapid Plasma Reagin*
- SDI**- *Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative*
- SINAN** - Sistema Nacional de Agravos de Notificação
- SUS**- Sistema Único de Saúde
- TPHA**- *Treponema Pallidum Haemagglutination Assay*
- TPPA**- *Treponema Pallidum Particle Assay*
- TPI** - Prova de imobilização do *T. pallidum*
- TDR**- *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*
- USR** - *Unheated Serum Reagin Test*
- VPP** - Valor Preditivo Positivo
- VPN**- Valor Preditivo Negativo
- VDRL**- *Venereal Disease Research Laboratory*

1. INTRODUÇÃO

A sífilis é infecção curável causada por bactéria Gram negativa, denominada *Treponema pallidum*¹. Infecção de transmissão sexual, com alta infectividade nos estágios recentes da doença, podendo ser transmitida da mãe para o feto, via transplacentária, e eventualmente mediante a transfusão de sangue infectado, modalidade esta afortunadamente pouco frequente, em consequência do maior controle de qualidade dos bancos de sangue².

Em sua história natural, apresenta, no estágio primário, lesão ulcerada única no local da inoculação, acompanhada de linfonodo regional inflamatório, aproximadamente 21 dias após a infecção. No estágio secundário, com período de incubação de até 6 meses, pode apresentar clinicamente erupções na pele e/ou mucosas, queda de cabelos, linfadenopatias, meningites e hepatites. As manifestações dos estágios primário e secundário podem involuir sem tratamento. Após longo período de latência, podem surgir lesões tardias na pele (gomas), nos ossos, nas vísceras e nos sistemas nervoso central (neurosífilis) e cardiovascular (Figura 1), o que se denomina sífilis terciária.

Figura 1. Duração e sinais clínicos da sífilis adquirida³.



Os estágios de latência explicam o fato de que grande parte das pessoas infectadas ignore sua condição e passem a transmitir a infecção a seus contactos sexuais. No Quadro 1, são resumidas as manifestações clínicas da sífilis.

Quadro 1. Manifestações clínicas da sífilis de acordo com a evolução e estágios da doença ⁴.

SÍFILIS ADQUIRIDA		
Evolução da doença	Estágios da sífilis adquirida	Manifestações clínicas
Sífilis Recente (menos de 1 ano de duração)	Primária	Cancro duro (úlceras genitais) e linfonodos regionais
	Secundária	Lesões cutâneas, linfadenopatia generalizada, condiloma plano ou condilomata lata e envolvimento ocular, hepático e neurológico
	Latente recente	Assintomática
Sífilis Tardia (mais de 1 ano de duração)	Latente tardia	Assintomática
	Terciária	Doença cardiovascular, neurológica e óssea (gomas sífilíticas)
SÍFILIS CONGÊNITA		
	Estágios da sífilis congênita	Manifestações clínicas
Sífilis congênita (antes de 2 anos de idade)	Precoce	Infecção disseminada com lesões mucocutâneas, anemia, hepatoesplenomegalia e neurosífilis
Sífilis congênita (depois de 2 anos de idade)	Tardia	Ceratites intersticial, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, envolvimento ósseo, condiloma lata ou plano sífilítico, anemia, dentes de Hutchinson, artropatia, neurosífilis e outras mal formações

A infectividade da sífilis por transmissão sexual é maior nos estágios iniciais (primária e secundária), reduzindo gradualmente com o passar do tempo (estágio de latência tardia e estágio terciário). A maior transmissibilidade dos estágios iniciais explica-se pela riqueza de treponemas nas lesões mucocutâneas úmidas, comuns neste período, lesões estas raras ou inexistentes por volta do segundo ano de doença. A transmissão vertical (sífilis congênita) produz-se com mais frequência intra-útero, apesar de também ser possível sua ocorrência na passagem do feto pelo canal do parto.

Os recém-nascidos com sífilis congênita precoce frequentemente podem ter lesões mucocutâneas úmidas mais generalizadas que a sífilis do adulto.

O período de incubação oscila entre 10 dias e 3 meses, em média três semanas, e a susceptibilidade é universal. A sífilis afeta fundamentalmente as pessoas jovens, sexualmente ativas, mais frequentemente entre os 15 e 30 anos de idade, se bem que, com o advento de medicamentos que permitem melhorar a qualidade da vida sexual, é possível que, no futuro, possa ser observado um desvio para a direita das idades mais afetadas.

A transmissão para o feto, por outro lado, ocorre em qualquer estágio da infecção. Com grande frequência no estágio precoce (menos de um ano de duração), incluindo o período de latência da doença não tratada ou inadequadamente tratada nas gestantes. Quando a mulher, durante a gestação, apresenta sífilis primária ou secundária, a infecção fetal provoca de 30-50% de morte *in útero*, parto prematuro ou morte neonatal, de acordo com estudo realizado na Tanzânia⁵.

Entre os nascidos vivos, mais de 50% não apresentam sintomas ao nascer, porém, as manifestações podem expressar-se nos dois primeiros anos (sífilis congênita precoce) ou depois de 2 anos (sífilis congênita tardia).

A sífilis continua sendo um importante problema de saúde global, sendo estimado pela Organização Mundial da Saúde^{6,7} que doze milhões de adultos e mais de um milhão de recém-nascidos, mundialmente, são infectados a cada ano. Em muitas regiões do planeta, fundamentalmente nos países em desenvolvimento, a sífilis é uma das Doenças de Transmissão Sexual (DST) de maior magnitude e transcendência, sendo importante causa de mortalidade perinatal e infantil.

Estima a OMS ainda que, nestes países, de 3 a 15 % das mulheres em idade reprodutiva têm sífilis e cerca de 30% das gestantes com sífilis terão um natimorto e outros 30% dos recém-nascidos terão sífilis congênita, com uma mortalidade maior que 50%.

As evidências demonstram que programas de detecção da infecção em gestantes e o tratamento das positivas estão entre as intervenções mais custo-efetivas para a redução da mortalidade infantil que se conhecem, a tal ponto de que a existência de casos de sífilis congênita ser considerada internacionalmente um indicador sentinela que mede a qualidade da assistência pré-natal^{8,9}.

Por outro lado, é conhecido que a sífilis primária e sífilides papulosas, assim como outras DST ulcerativas, convertem-se em eficientes portas de entrada para outros agentes que empregam também a via de transmissão sexual^{10,11}. Facilita também a transmissão do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), portanto correlaciona-se, a alta prevalência de sífilis com sua contribuição na disseminação do HIV¹².

No Brasil, a sífilis congênita é de notificação compulsória desde 1986 e sua eliminação como problema de saúde pública, no menor prazo possível, é objetivo central da política nacional. Para a notificação, emprega-se uma definição de caso elaborada pelo Ministério da Saúde, que está em vigor desde 1^o de janeiro de 2004 e publicada em 2005. Dados de incidência publicados pelo Programa Nacional de DST/Aids no Boletim Epidemiológico em 2007 informaram taxas no Brasil que variam entre 0,9 e 1,9 por 1.000 nascidos vivos¹³, porém, considera-se que exista importante grau de subnotificação de casos. Por outro lado, afirmam que a prevalência de sífilis em gestantes é muito variada e que pode alcançar até 14% em alguns lugares do país¹⁴.

O Estado do Amazonas notificou, entre os anos de 1998 e 2006, ao Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (SINAN) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde, um total de 492 casos em 36 diferentes municípios, sendo que 89,9% dos casos ocorreram na cidade de Manaus. A taxa de incidência (por 1.000 nascidos vivos) de sífilis congênita no ano de 2005 foi de 1,7. De 1998 a 2005 foram registrados 26 óbitos por sífilis congênita no Estado.

Estudo realizado no ano de 2005 e publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil (2008), em gestantes de seis capitais brasileiras encontrou prevalências de sífilis em Fortaleza de 2,2%, Goiânia de 1,0%, Porto Alegre de 2,5%, Rio de Janeiro de 4,4% e São Paulo de 2,3%, mostrando uma média nacional de 2,6%¹⁵. O mesmo estudo na cidade de Manaus, encontrou numa amostra de 600 gestantes uma prevalência de sífilis de 2,5%¹⁶.

Os registros descritos anteriormente põem em evidência que a sífilis nas gestantes e, sobretudo a sífilis congênita, continua sendo um grande problema de saúde pública no Brasil e no Amazonas. Sua distribuição não é uniforme e, no contexto brasileiro, caracterizado por importantes desigualdades socioeconômicas e geográficas, que originam marcadas iniquidades na acessibilidade e na qualidade da prestação dos serviços de saúde, faz-se necessário dispor de estratégias variadas capazes de enfrentar tão dissímil panorama.

As pessoas com manifestações clínicas de úlceras genitais podem ser tratadas segundo algoritmo desenhado para o manejo sindrômico das DST recomendado pela OMS (2001) e pelo Ministério da Saúde do Brasil¹⁷, que inclui a sífilis como uma das causas mais prováveis e que tem mostrado sua eficácia em muitos países^{18,19}.

A disponibilidade de testes laboratoriais de qualidade é condição indispensável para a identificação e o tratamento adequado dos infectados, diante do fato de que a maioria não apresenta sinais ou sintomas. Desta maneira, seria possível a eliminação do perigo da propagação da infecção que as pessoas assintomáticas representam, bem como a quebra da cadeia de transmissão, o que contribuiria para a prevenção de novos casos, especialmente os de sífilis congênita.

Testes de elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico sorológico da sífilis foram desenvolvidos há muitos anos. Os chamados não treponêmicos, assim denominados por empregarem antígenos inespecíficos, identificam a infecção de maneira indireta, enquanto que treponêmicos são capazes de identificar a presença de imunoglobulinas específicas originadas pela presença de treponemas no organismo das pessoas infectadas e são procedimentos de confirmação para a sífilis. Tais testes requerem profissionais treinados, refrigeração para armazenamento dos reativos e eletricidade para os equipamentos de laboratório, como centrífugas e agitadores na maioria dos casos. Estes insumos, em geral, não estão disponíveis nos serviços de saúde, principalmente em áreas rurais de difícil acesso.

Determinados grupos de pessoas mais vulneráveis para as DST, que por razões profissionais ou econômicas passam muito tempo longe de suas residências (caminhoneiros, marinheiros ou tripulantes de embarcações regionais no Amazonas, trabalhadores migrantes por razão de safra de produtos agrícolas ou busca de minérios) ou que são integrantes de segmentos marginais como meninos e meninas em situação de rua, deficientes mentais, imigrantes ilegais, usuários de drogas e profissionais do sexo, têm contatos esporádicos com os serviços de saúde e dificilmente retornam para o resultado de seus exames laboratoriais e, com isso, perdem ou atrasam a oportunidade do tratamento.

Muitos países em desenvolvimento estabeleceram, em seus programas de controle de sífilis, atividades de detecção da infecção empregando testes não treponêmicos como o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) ou o *Rapid Plasma Reagin* (RPR).

Apesar da simples operacionalização, baixo custo e resultados relativamente rápidos, com frequência não são possíveis de aplicação em todas as unidades de atenção primária de um país, devido à necessidade de refrigeração e insumos que necessitam de eletricidade, além de requererem punção venosa e transporte de amostras da clínica para o laboratório. Agregado a isso, quando se utilizam estes testes, principalmente nas gestantes, um percentual de até 28% de resultados positivos, podendo ser falso reativo biológico²⁰, e requerem confirmação com testes adicionais treponêmicos de maior especificidade

A despeito dos inconvenientes citados, em Artibonite Valley, região de difícil acesso no Haiti, utilizando o RPR, aumentaram a cobertura do tratamento das gestantes, o que levou a taxa de sífilis congênita de 550/100.000 a decréscimo de 75% em 3 anos²¹. Em estudo conduzido na Tanzânia, identificaram problemas que ameaçam a sustentabilidade da intervenção de detecção, como o tempo adequado do treinamento, continuidade do abastecimento e supervisão com controle de qualidade²².

No Brasil, tem-se investido na ampliação da rede de atenção primária à saúde por meio da implantação e implementação da Estratégia Saúde da Família e de Agentes Comunitários de Saúde. Uma ampla rede de diagnóstico laboratorial encontra-se instalada. No entanto, a distribuição desse serviço é desigual e reflete as diferentes realidades regionais e intra-regionais.

Avançar no controle, não só da sífilis, mas também dos demais agravos à saúde de grupos populacionais em desvantagem social, é desafio atual e obrigação de sempre. Esses grupos têm reduzido acesso aos serviços de saúde institucionais, o que delinea uma situação de iniquidade, a qual o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro em seus princípios e diretrizes, propõe-se a superar.

Recentemente, sob o patrocínio da OMS, foram validados os chamados testes rápidos para diagnóstico da sífilis, testes treponêmicos que demonstraram especificidade comparável com os testes padrão ouro. A vantagem dos testes rápidos sobre os testes tradicionais é que oferecem resultados em poucos minutos, necessitam de treinamento mínimo, podem ser empregados nas unidades de saúde de menor complexidade, podem ser realizados diretamente por pessoas que trabalham na atenção de casos e não requerem quaisquer equipamentos de laboratório ou utilização de eletricidade.

A presente tese, por meio dos resultados obtidos, os quais serão apresentados em forma de artigo, mostra o alcance e a importância que podem ter os testes rápidos nos programas de controle da sífilis em diferentes populações não acessadas pelo serviço de

saúde formal. Visa, ainda, contribuir para a superação das barreiras que dificultam as intervenções que objetivam a detecção da sífilis.

2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E DESAFIOS PARA O CONTROLE DA SÍFILIS

Tendo surgido na Europa na última década do século XV ²³, a sífilis, representou grave problema de saúde pública em praticamente todos os países do mundo até o advento da penicilina e sua disponibilização em meados do século XX. Desde então, apresentou significativa redução de magnitude em todo o mundo, ressurgindo nos anos 60, com nova distribuição.

A incidência e prevalência da sífilis, neste novo contexto, variam de acordo com a distribuição geográfica, o entorno socioeconômico, nível de desenvolvimento dos sistemas nacionais de saúde e a efetividade dos programas específicos de prevenção e controle locais. A OMS em 2001, estimava a incidência anual mundial da sífilis em adultos em 0,4% (12 milhões de casos) e a prevalência em 1% ⁶.

Na América Latina e Caribe a Organização Pan-Americana da Saúde publicou em comunicado à imprensa, pela Internet, informando que cerca de 330.000 gestantes que tinham teste positivo para sífilis não recebiam tratamento durante o controle pré-natal e que destas gestações nascem aproximadamente 110.000 crianças com sífilis congênita, e número similar resulta em abortamento espontâneo²⁴.

Estudo realizado na Bolívia, mostrou que 76% das gestantes recebiam cuidados de pré-natal, porém somente 17% realizavam o teste para diagnóstico da sífilis durante o período gestacional ²⁵.

No Paraguai, somente se detecta 10% das gestantes infectadas. Os natimortos e as mortes perinatais não são estudados e, muitas vezes, nem se registram, o que implica também numa subnotificação importante de casos de sífilis congênita ²⁶.

No ano de 2002, a prevalência média estimada de sífilis em gestantes na região da América Latina e Caribe era de 3.1%, variando entre 1,78 % em Cuba e 6,21 % no Paraguai. A incidência de sífilis congênita podia alcançar, de maneira muito conservadora, até 10 por 1000 nascidos vivos em El Salvador e 12,0 por 1.000 nascidos vivos em Honduras ²⁷.

Para que a sífilis congênita deixe de ser um problema de saúde num país ou em determinada região, estabeleceu-se uma meta de incidência anual que não deve

ultrapassar de 1 por 1000 nascidos vivos. O fato desta meta não ter sido cumprida em determinados países é explicado pela baixa cobertura do pré-natal e/ou a falta de acesso aos serviços e programas de prevenção, sendo escassos os que realizam esforços para a eliminação da sífilis congênita.

A maioria dos países da América Latina e Caribe tem norma nacional de pesquisa de sífilis em gestantes. No entanto, esta intervenção não se aplica de forma sistemática em muitos deles. Desta maneira, apesar da existência de serviços de controle pré-natal funcionantes, conhecimentos adequados de prevenção e de disponibilidade tecnológica, a eliminação da sífilis congênita como problema de saúde pública ainda é um assunto pendente.

2.1. Diagnóstico Laboratorial da Sífilis

Na ausência de um método efetivo de cultivo para *T. pallidum*, processos alternativos para detecção do treponema ou de anticorpos contra o *T. pallidum* têm sido desenvolvidos. Desta forma, os testes para sífilis acabam se dividindo em duas categorias, aqueles que detectam o microorganismo ou componentes do *T. pallidum* (testes treponêmicos) e aqueles que detectam anticorpos produzidos em resposta a infecção pelo *T. pallidum* (testes não treponêmicos). Nas Tabelas 1 e 2 são apresentados os valores de sensibilidade e especificidade dos testes mais correntes.

Tabela 1. Sensibilidade e especificidade dos testes não treponêmicos e treponêmicos para diagnóstico da sífilis adquirida de acordo com o estágio da doença não tratada^{20, 28}.

Testes	Sensibilidade			Especificidade	
	Primária	Secundária	Latente	Tardia	Não sífilis
Microscopia em					
campo escuro	74-86%	-	-	-	85-97%
DFA-TP	73-100%	-	-	-	89-100%
PCR	91%	-	-	-	99%
VDRL ²⁰	78(74-87)	100	96(88-100)	71(34-94)	98(96-99)
RPR ²⁰	86 (77-99)	100	98(95-100)	73	98(93-99)
TRUST ²⁰	85 (77-86)	100	98(95-100)		99(98-99)
FTA-Abs ²⁰	84(70-100)	100	100	96	97(84-100)
FTA-ABS DS ²⁰	80(70-100)	100	100		98(97-100)
MHA-TP ²⁸	76(69-90)	100	97(97-100)		99(98-100)

Tabela 2. Sensibilidade e especificidade dos testes treponêmicos para diagnóstico da sífilis sem especificar o estágio da sífilis adquirida ²⁰.

Teste	Sensibilidade	Especificidade
TPHA/ TPPA	85-100%	98-100%
ELISA- EIA	82 – 100%	97 – 100%

Baseado nos manuais da *American Public Health Association*²⁸ e da OMS³ são apresentadas abaixo, de forma sucinta, os principais testes utilizados mundialmente.

Exame a fresco com microscopia em campo escuro – Para sua realização, requer microscópio de campo escuro e profissional muito bem treinado. A amostra ideal para este exame é o exsudato das lesões ou dos linfonodos que contenham grande quantidade de treponemas como das úlceras do cancro duro (estágio primário), do condiloma plano (lesões genitais do estágio secundário) e das lesões mucosas na sífilis congênita precoce. A amostra da úlcera deve ser lavada com soro salino sem aditivos bactericidas. Os treponemas aparecerão movendo-se em espiral com uma ondulação característica sobre o seu ponto médio. Na prática, é o exame de detecção direta mais utilizado. É difícil diferenciar, nas lesões na boca e ânus, o *T. pallidum* de outros treponemas não patogênicos/espiroquetas comensais da flora normal, local onde esta técnica de campo escuro não é aplicada. Pacientes em tratamento com drogas antitreponêmicas tópicas ou sistêmicas podem também obter resultados falsos positivos.

Imunofluorescência direta de anticorpos fluorescentes para o *Treponema pallidum* (DFA-TP). É análogo ao exame de campo escuro, adicionando uma globulina anti-*T.pallidum* marcada com fluoresceína. Mais específica e sensível que a anterior, eliminando a confusão com outros microrganismos espiralados. Esta técnica é, portanto, utilizada para exame das lesões orais, pelas razões antes assinaladas.

A demonstração do *T. pallidum* em tecidos requer materiais obtidos por biópsia, com coloração por imunofluorescência (DFA-TP) ou a **Imunofluorescência direta de anticorpos fluorescentes em tecidos para o *Treponema pallidum* (DFAT-TP)** que utiliza um anticorpo monoclonal muito específico de *T. pallidum*. Este teste é usado em lesões cutâneas de sífilis secundária ou estágios sífilíticos tardios, assim como nos tecidos afetados no cérebro, placenta, cordão umbilical ou pele na sífilis congênita.

A **cultura** para isolar o *T. pallidum* é realizada através da inoculação em coelho (RIT). Esta técnica é considerada como referência para diagnóstico da sífilis. Por sua dificuldade, somente se realiza em situações e laboratórios muito específicos.

- A **histopatologia** é utilizada para lesões de pele como as raras manifestações de sífilis terciária cutânea.

As técnicas de **biologia molecular** pelos métodos de amplificação de ácidos nucleicos aumentam a sensibilidade dos métodos de detecção do *T. pallidum*, sendo úteis nos casos em que os outros testes mostram uma baixa sensibilidade (lesões orais e anais), como é o caso do diagnóstico da sífilis congênita, neurosífilis, na sífilis primária recente e quando existe a necessidade de distinguir entre uma reinfecção e uma infecção antiga.

Os testes **reagínicos** podem ser não específicos ou não treponêmicos e treponêmicos ou específicos. Os exames não treponêmicos utilizam anticorpos reagínicos, IgG e IgM, frente a um antígeno resultante da interação do *T. pallidum* com os tecidos do hospedeiro (cardiolipina-colesterol-lecitina) para se observar a floculação. Os métodos dos testes são muito parecidos quanto à sensibilidade e especificidade. Resultados falsos positivos ocorrem com uma incidência de 1 a 2% na população em geral ²⁹. A Tabela 1 mostra o desempenho dos testes não treponêmicos quanto à sensibilidade e especificidade, correlacionando com os estágios da sífilis adquirida.

Testes não treponêmicos:

- Floculação microscópica: **VDRL** (*Venereal Disease Research Laboratory*) e **USR** (Unheated Serum Reagin Test).
- **Floculação macroscópica: RPR** (*Rapid Plasma Reagin*). Pequenas modificações no RPR foram propostas utilizando um corante negro na **RST** (Prova de Detecção de Reaginas) e a toluidina vermelha para visualizar a reação na **TRUST** (Prova de Toluidina Vermelha em soro não aquecido).
- **Enzimoimunoensaio (ELISA- EIA)** não treponêmico e utiliza o mesmo antígeno do VDRL. Existem diferentes EIA para detectar anticorpos anti-treponêmicos e muitos ainda estão sendo avaliados quanto ao seu desempenho. Os recomendados são os que detectam ambas IgG e IgM.

O VDRL é um teste não treponêmico no qual o soro, previamente inativado a 56°C, reage com um antígeno de cardiolipina-colesterol-lecitina para observar sua capacidade de floculação. Tanto o RPR como o VDRL são bons marcadores da infecção em sua fase aguda e úteis no controle da resposta ao tratamento em pacientes com imunidade intacta, apesar de pouco específicos. O RPR passou a ser um teste de rastreio habitual para a seleção de soros nos laboratórios e nos bancos de sangue, pois se trata de uma técnica simples, requer menor quantidade de soro e não há necessidade de aquecimento. O VDRL é o teste de eleição para o diagnóstico da neurosífilis em amostras do líquido cefalorraquidiano (LCR). A maior utilidade do ELISA é o rastreio de populações, pela grande quantidade de amostras que pode ser processada ao mesmo tempo. Em contrapartida não permite obter resultados quantitativos.

Testes quantitativos como o VDRL e RPR são recomendados como avaliação de cura, principalmente se realizados no mesmo laboratório e com o mesmo antígeno e fabricante. A recomendação para controle de cura no Brasil, é a realização de VDRL/RPR a cada 3 meses até 12 meses e nas gestantes mensalmente nos casos de sífilis recente¹⁷. O sucesso do tratamento é baseado na queda de 4 títulos (por exemplo: de 1:32 para 1:8) no sexto mês pós-tratamento e oito vezes 12 meses pós-tratamento e, de forma inversa, a indicação de retratar é a ascensão de 4 dígitos nos títulos por sugerir reinfeção ou falha do tratamento. Uma das situações mais complicadas é o que fazer ante um exame positivo persistente crônico nos testes reagínicos. Numa população selecionada esta situação se produz em menos de 1% dos casos e guardam relação com um estímulo imunológico continuado. Podem ser agudas ou transitórias (<6 meses) ou crônicas (>6 meses). Raros falsos positivos dos testes não treponêmicos têm título superior a 1:8. Se o título é igual ou mais elevado que 1:8 pode-se pensar numa infecção ativa persistente ou numa reinfeção. Se menores que 1:8, pode-se pensar num falso positivo. Entretanto, no Brasil, está normatizado que qualquer resultado positivo deve ser tratado como sífilis.

Outro problema encontrado é o fenômeno de prozona, que ocorre quando existe uma quantidade excessiva de anticorpos ou um bloqueio da reação antígeno-anticorpo produzindo resultado negativo ou positivo débil, que se observa em 2% dos infectados, especialmente no estágio de sífilis secundária. Para estas situações, realizam-se diluições séricas mais elevadas. O fenômeno prozona ocorre mais frequentemente em pacientes pertencentes a grupos vulneráveis como gestantes, usuários de drogas por via parenteral ou paciente com outras infecções de transmissão sexual.

O antígeno utilizado nestes testes também pode detectar anticorpos de outras doenças não treponêmicas agudas ou crônicas. Os assim chamados de falsos positivos podem decorrer de infecções virais (hepatites, sarampo, varicela, mononucleose infecciosa, pneumonia pelo *Mycoplasma pneumoniae*, infecção precoce pelo HIV etc.), infecções parasitárias como a malária, hanseníase, vacinas, doenças do colágeno, doenças autoimunes, neoplasias e situações como a gravidez, imunizações recentes, as toxicomanias e a idade avançada.

Testes treponêmicos: Utilizam antígeno treponêmico específico e podemos distinguir os seguintes:

- **FTA-Abs** (*Fluorescent treponemal antibody absorbed test*)
- **FTA-Abs DS** (*Fluorescent treponemal antibody absorbed test double-staining*) que é uma variante do anterior com dupla coloração e desenhado para ser utilizado com microscópio fluorescente.

Ambos utilizam subespécie de *T. pallidum* como antígeno e detectam anticorpos contra os componentes celulares treponêmicos.

- **TPHA** (*Treponema pallidum haemagglutination assay*)
- **MHA-TP** (*Microhemagglutination assay for antibodies to T. pallidum*), esta última adaptação da anterior com uma placa de microtitulação.
- **ELISA(EIA) de anticorpos treponêmicos ou EIA IgM**
- **Enzimoimunoensaio de membrana (Western-Blot) treponêmico.**
- **TPI** (Prova de imobilização do *T. pallidum*).
- **TPPA** (*Treponema pallidum particle assay*) – é mais sensível que o TPHA nas lesões primárias.

Os testes antitreponêmicos específicos baseiam-se na resposta aos componentes antigênicos próprios do *T. pallidum* e estabelecem uma alta probabilidade de uma infecção presente ou produzida em algum momento do passado. São primariamente utilizados para confirmar ou não a infecção quando um teste não treponêmico é reativo, ou quando a impressão clínica é de sífilis em pessoas com testes não treponêmicos negativos, que podem ocorrer nos casos de sífilis tardia.

O FTA-Abs é um exame de imunofluorescência indireta e uma técnica de referência. Utiliza como antígeno de *T. pallidum* obtidos de cultura em testículos de coelho. Requer que o soro do paciente seja absorvido primeiro com um antígeno de treponemas não patogênicos, para eliminar os anticorpos naturais que vão dirigidos contra treponemas saprófitos da cavidade oral ou do trato genital. Está normatizada para

uma diluição do soro de 1:5 e sua interpretação pode ser bastante subjetiva. A sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para diagnóstico da sífilis, concluem que sendo a especificidade do VDRL e do FTA-Abs similar, o rastreio com o VDRL e a confirmação das amostras positivas pelo FTA-Abs incrementa o VPP do FTA-Abs para 99%. Em outras palavras afirmam os autores, se ambos os testes forem positivos podem confirmar a infecção pelo *T. pallidum* 99% das vezes.

É um teste caro para aplicá-lo como prova de rastreio em população de baixo risco. Uma vez positivo, se mantém habitualmente por toda a vida, não sendo útil para demonstrar a atividade da infecção nem para o controle terapêutico. Somente 10% dos casos negativam, principalmente os tratados precocemente²⁸.

A busca de anticorpos de tipo IgM fica relegada a sífilis congênita, e não se utiliza para o diagnóstico da sífilis de transmissão sexual.

Quanto aos outros exames treponêmicos, o TPHA é uma técnica mais econômica e mais fácil de realizar que o FTA-Abs. Consiste numa hemoaglutinação passiva com hemácias de coelho sensibilizadas com um extrato antigênico de *T. pallidum*. Utiliza um absorvente para aumentar a especificidade, porém é menos sensível na infecção recente.

Encontram-se comercializados vários tipos de ELISA indireto, que utilizam como antígeno extratos de *T. pallidum*, incluindo alguns com antígeno recombinante. A maior vantagem destes métodos é sua capacidade de processar grandes quantidades de amostras e a leitura objetiva, por ser automatizada.

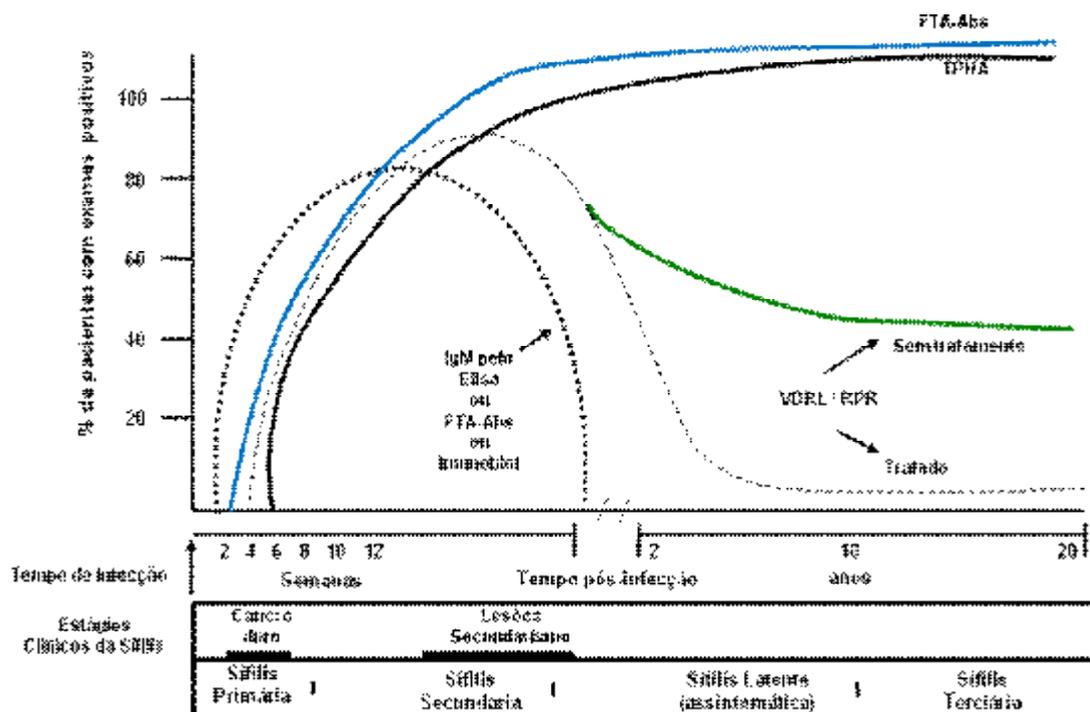
A *Western-Blot* é utilizado para aqueles casos de FTA-Abs indeterminado, caso necessário para aclarar a dúvida. Somente é utilizado por escassos laboratórios e centros de referência.

O TPI é um teste de imobilização de *T. pallidum* vivos, observados pela microscopia em campo escuro, que determina a capacidade dos anticorpos e o complemento do paciente para imobilizar células treponêmicas. É um teste bactericida caro, por exigir a manutenção do *T. pallidum* em cultura de testículo de coelhos, razão pela qual somente está ao alcance de poucos laboratórios.

Como regra geral, um teste treponêmico negativo indica a ausência de infecção, passada ou presente. A maioria das pessoas tratadas adequadamente permanece positiva para os testes treponêmicos por muitos anos, e muitas para o resto de suas vidas. Igualmente como os testes não treponêmicos, podem apresentar falsos positivos, em

menor percentual, ocasionados por doenças como o lupus eritematoso, usuários de drogas, idade avançada, doença do colágeno e doença de Lyme. O desempenho dos diferentes testes na prática clínica, conforme estágio da doença, pode ser observada na Figura 2.

Figura 2. Reatividade dos testes sorológicos de acordo com o estágio da sífilis ²⁰.



Grupo de *experts* ligados a Associação Britânica para a Saúde Sexual e HIV (BASHH- *British Association for Sexual Health and HIV*), atendendo à demanda do *Clinical Effectiveness Group* (CEG) para elaborar manual de normas de testes laboratoriais para uso em clínicas de medicina genitourinária no Reino Unido, avaliou os testes diagnósticos para sífilis conforme níveis de evidência e grau de recomendação, segundo Tabelas 3 e 4 ³⁰.

Tabela 3. Avaliação segundo níveis de evidência e grau de recomendação.

Ia	evidência obtida através de, pelo menos, uma revisão sistemática (meta-análise) de múltiplos estudos controlados e randomizados (bem delineados)
Ib	evidência obtida de pelo menos um estudo randomizado controlado, de tamanho adequado e contexto clínico apropriado
IIa	evidência obtida de pelo menos um estudo bem desenhado e controlado, sem ser randomizado
IIb	evidência obtida de pelo menos um outro tipo de estudo bem desenhado quasi-experimental
III	evidência obtida de estudos bem delineados não experimentais, realizados em mais de um centro de pesquisa
IV	evidência obtida através de relatórios de comitês de especialistas ou opiniões e/ou experiência clínica de autoridades respeitadas.

Tabela 4. Gradação segundo níveis de evidência e de recomendação.

A	evidências de nível Ia ou Ib
B	evidências de nível IIa, IIb ou III
C	evidências do nível IV

Chama atenção, o fato de nenhum dos testes de diagnóstico da sífilis terem sido avaliados como nível Ia (evidência obtida através de metaanálise de estudos controlados e randomizados) e Grau A de recomendação (evidências de nível Ia ou Ib)³¹, conforme o que se relaciona a seguir. Isto evidencia que não existe ainda o teste ideal para o controle da sífilis.

Exame a fresco com microscopia em campo escuro (evidência nível IV; recomendação grau C)

As técnicas de biologia molecular pelos métodos de **PCR-evidência nível IV; recomendação grau C**

ELISA- EIA- evidência nível IIb; recomendação grau B.

Imunofluorescência: **FTA-Abs** (anticorpos absorvidos fluorescentes anti- treponema) e **TPHA- evidência nível IV; recomendação grau C.** O FTA-Abs pode ser usado em casos de discrepância nos resultados da EIA e TPPA.

TPHA- evidência nível IV; recomendação grau C.

TPHA- quando utilizado junto com **VDRL** ou **RPR** para maximizar a detecção da infecção primária- **evidência nível III; recomendação grau B.**

ELISA de anticorpos treponêmicos ou **EIA IgM** - **evidência nível IIb; recomendação grau B.**

TPPA - **evidência nível IV; recomendação grau C** – é mais sensível que o TPHA nas lesões primárias.

VDRL/RPR quantitativos- evidência nível III; recomendação grau B)

Os testes não treponêmicos quantitativos VDRL/RPR são recomendados como avaliação de cura se realizados no mesmo laboratório (**evidência nível IV; recomendação grau C**) e com o mesmo antígeno e fabricante (**evidência nível IV; recomendação grau C**)

A recomendação para controle de cura no Brasil é a realização de VDRL/RPR a cada 3 meses até 12 meses e nas gestantes mensalmente nos casos de sífilis recente está neste mesmo artigo classificada como **evidência nível IV; recomendação grau C.**

O acesso a serviços é um componente essencial na construção do SUS por referir-se ao princípio básico da universalização. O acesso reflete a combinação entre o usuário e o sistema de saúde, e apresenta várias dimensões, sendo que no referente ao diagnóstico da sífilis destacam-se ^{32,33}:

- **disponibilidade-** ter a quantidade suficiente de insumos para diagnóstico da sífilis, a fim de atender a todos os usuários, assim como ter a quantidade de serviços para dar cobertura à população que o busca.
- **oportunidade-** ter o diagnóstico da sífilis sendo oferecido na unidade de saúde quando o usuário procurar e contar com profissionais que possam realizar o exame.
- **adequação-** relação entre a forma como os serviços são organizados para receber os usuários que necessitem diagnóstico da sífilis e a capacidade dos usuários para se adaptar a esta organização;
- **aceitabilidade-** relação entre as atitudes dos usuários e dos profissionais de saúde quanto às características e práticas de cada um, no que se refere ao diagnóstico da sífilis.

Entre os fatores que influenciam na persistência da sífilis congênita como problema de saúde pública, cabe ressaltar a falta de percepção das possíveis consequências graves da sífilis materna e congênita entre os encarregados de formular as políticas, gestores de programas e provedores de atenção sanitária; os obstáculos para

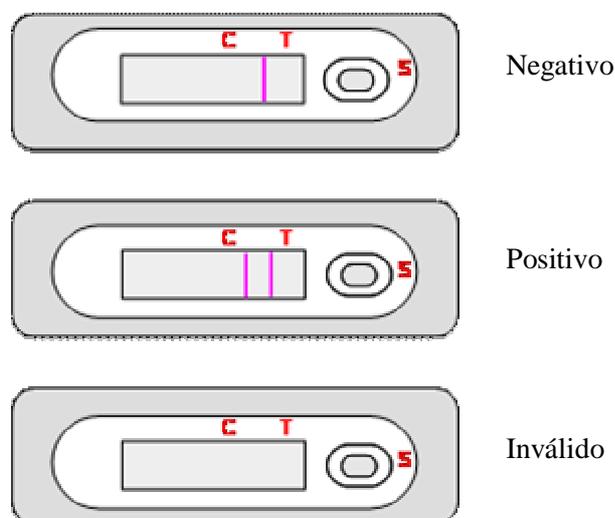
o acesso aos serviços de controle pré-natal, seja geográfico ou pela deficiência do exame ideal; a escassa demanda do exame de detecção entre os usuários dos serviços de saúde; bem como o estigma e a discriminação relacionados com as infecções de transmissão sexual. Com vistas a assegurar o cumprimento das metas para o seu controle, faz-se necessário romper algumas destas barreiras que, até hoje, persistem na maioria dos países em desenvolvimento, rompendo o paradigma de que a sífilis é uma doença banal.

Em diversas regiões do Brasil, em especial na Amazônia, os serviços não dispõem das facilidades e recursos de laboratório para o emprego dos exames regulares de diagnóstico. Por outro lado, existem determinados grupos, especialmente vulneráveis a essas infecções, para os quais os serviços de saúde devem oferecer, no mesmo momento de assistência (que talvez possa representar seu único encontro), o diagnóstico e a administração do tratamento. Estes segmentos de população (populações rurais isoladas sem serviços de eletricidade, comunidades indígenas, populações marginais e outras) não podem ser acessadas por programas de prevenção e controle que empregam os exames laboratoriais convencionais, são a população alvo por excelência para o emprego dos chamados testes rápidos para o diagnóstico da sífilis. No entanto, esses testes só serão uma alternativa para o diagnóstico da sífilis se o profissional de saúde estiver treinado e confiante na tecnologia, bem como se o usuário sentir confiança na performance e no resultado do teste ³⁴.

2.2. Testes rápidos para o diagnóstico da sífilis

Nos últimos anos, alguns testes rápidos treponêmicos foram comercializados, sendo a maioria do tipo “fluxo lateral”, onde os anticorpos fluem até o antígeno imobilizado em tira de membrana de nitrocelulose, também chamada tira imunocromatográfica. Na anóstrá, os anticorpos ligam-se no local onde está o antígeno e são revelados quando ligados a uma anti-imunoglobulina ³⁵.

Figura 3. Instruções para realização do teste rápido para o diagnóstico da sífilis



Colocar o teste em superfície plana depois da retirada do invólucro

Colocar sangue total, soro ou plasma no **S** na quantidade estipulada para cada teste e adicione o diluente também no **S**

Ler o resultado após 15 a 20 minutos

C= linha de controle

T= linha do teste

As principais características que definem um teste rápido são: ser de fácil execução e interpretação; não requerer para sua realização, de profissional com treinamento complexo ou prolongado; não necessitar de eletricidade/ refrigeração para o armazenamento ou transporte; não requerer de nenhum equipamento de laboratório clínico; ser realizados indistintamente com sangue total, soro ou plasma ou empregando apenas uma a duas gotas de sangue; resultado disponível em menos de 30 minutos; possuir características satisfatórias de sensibilidade e especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) e reprodutibilidade.

Segundo a OMS, para o uso dos testes rápidos, devem-se levar em conta os seguintes pontos na avaliação para a decisão da introdução dos testes rápidos: acesso, qualidade do teste, tratamento dos casos positivos e o aumento da cobertura com a utilização dos testes rápidos³⁶.

O teste rápido para diagnóstico de sífilis é aquele que pode ser empregado em centros de saúde com uma menor disponibilidade de recursos humanos e materiais, e com limitações nas facilidades e serviços de apoio logístico, a fim de permitir o tratamento imediato num primeiro momento da assistência às pessoas diagnosticadas.

De acordo a esta definição, alguns testes não treponêmicos como o RPR ou o VDRL, já explicados anteriormente, podem expressar seu resultado em poucos minutos e não serem considerados nessa categoria por não cumprir os atributos dos testes rápidos anteriormente descritos. As técnicas de RPR e VDRL requerem eletricidade para uso ou de uma centrífuga, para separar o soro do sangue total, ou de um roteador, para que a reação possa ser efetuada satisfatoriamente.

Na busca de testes eficientes que cumpram com os enunciados anteriores dos testes rápidos, o grupo de trabalho da *Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI)/ World Health Organization(WHO) Special Programme in Research and Training in Tropical Diseases (TDR)/ UNICEF/UNDP/World Bank* designou um grupo de especialistas para o desenvolvimento de atividades de avaliação de novos testes mais apropriados para o diagnóstico das DST, que já estavam sendo comercializados, priorizando os de diagnóstico da *Clamídia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e da sífilis em Genebra, janeiro de 2001.

Para a validação de nove testes rápidos para diagnóstico da sífilis, foi realizada investigação multicêntrica, conduzida em oito laboratórios de quatro continentes, diversidade geográfica (América, Ásia, África e Europa). O objetivo deste estudo era conhecer o comportamento e as características operacionais de cada um dos testes candidatos, a fim de selecionar os mais promissores para futuras avaliações no campo ³⁵. Os resultados dessa validação estão na Tabela 5.

Tabela 5. Validação multicêntrica do desempenho de seis testes rápidos para sífilis em diferentes laboratórios ³⁵.

<i>Sítios</i>	Determine Syphilis		Syphilis Fast Dresse		Espline TP		Syphicheck-WB		SD BIOLINE Syphilis		VISITEC Shyphilis	
	TP Abbott Labs.		Diagnostica		Fujirebio Inc		Qualpro Diagnostics		3.0 Standard		Omega Diagnostics	
	% Sens.	% Espec	% Sens.	% Espec	% Sens	% Espec	% Sens	% Espec	% Sens	% Espec	% Sens	% Espec
Moscou, Rússia	100	100	72	98	100	83	80	100	92	98	76	100
Birmingham, USA	88	92	57	92	98	88	82	94	94	90	80	94
Port au Prince, Haiti	100	98	100	92	98	100	90	98	100	100	90	100
Nanjing, China	98	93	79	89	94	93	77	95	89	96	81	93
Muanza, Tanzania	96	94	94	90	98	100	80	100	94	94	82	100
Colombo, Sri Lanka	100	98	96	100	98	96	88	100	96	100	92	100
Durban, Africa do Sul	96	90	94	96	96	94	82	100	94	98	86	100
Fajara, Gambia	100	88	94	86	100	92	96	94	100	84	92	96
Resultado Total	97.2	94.1	86	92.8	97.7	93.4	84.5	97.7	95	94.9	85	98
95% Intervalo de confiança (IC)	95.6 - 98.8	91.8-96.4	82.5-89.4	90.3-95.4	96.3-99.2	90.9-95.8	80.9-88.0	96.2-99.2	92.8-97.1	92.7-97.1	81.4-88.5	96.5-99.4
Kappa & 95% IC.	0.95 (0.93-0.97)		0.87 (0.84-0.90)		0.95 (0.93-0.97)		0.84 (0.80-0.87)		0.9 (0.87-0.94)		0.85 (0.82-0.89)	

Os testes rápidos foram comparados “face a face”, empregando painéis de sorotecas locais compostas por 100 amostras (50 positivas e 50 negativas) e usando como referência comparativa o TPHA ou TPPA (padrão ouro). Os resultados mostraram que todos os nove testes apresentaram um bom comportamento, bem como que os valores de sensibilidade variaram entre 84,5% a 97,7% e de especificidade entre 84,5% e 98%. Todos concluíram que os testes foram fáceis de utilizar.

Tabela 6. Validação multicêntrica do desempenho de três testes rápidos para sífilis em diferentes laboratórios ³⁵.

Sítio	<i>Syphicheck-WB (New version) Qualpro Diagnostics</i>		<i>Bioline Syphilis Anti- TP Pacific Biotech Co Ltd.</i>		<i>Syphilis On Site Rapid CTK BioTech Inc.</i>	
	% Sens.	% Espec.	% Sens.	% Espec.	% Sens.	% Espec.
	Moscou, Russia	92	98	92	100	96
Birmingham, USA	90	100	92	100	92	100
Port au Prince, Haiti	96	90	94	94	92	94
Nanjing, China	100	92	86	98	98	94
Muanza, Tanzania	94	94	100	96	90	100
Fajara, Gambia	100	88	100	90	100	86
Valores Total	95.3	93.7	92.2	97	96.3	94.6
95% IC	92.5- 99.9	91.3-99.9	88.9-95.1	95.1- 98.9	93.8- 99.9	92.5- 99.9
Kappa & 95% IC	0.89 (0.86-0.93)		0.9 (0.86-0.93)		0.92 (0.89-0.95)	

Frente a estes resultados iniciais, iniciou-se uma nova etapa, que consistiu em validar e estudar o comportamento dos testes rápidos em grupos de população ou diferentes cenários onde os testes tradicionais não funcionam adequadamente e, desta maneira, aumentar a cobertura para a prevenção e controle da sífilis. A presente tese de doutorado está composta de estudos, em forma de artigos, que derivam de cada um dos objetivos específicos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar o desempenho de testes rápidos para detecção de sífilis e sua aplicabilidade em populações de difícil acesso da região Amazônica

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 - Validar quatro testes rápidos de diagnóstico de sífilis em uma população atendida por demanda espontânea numa clínica especializada de DST.

3.2.2 - Descrever a operacionalidade de um teste rápido para o diagnóstico da sífilis para rastrear casos de sífilis, em condição de campo, em áreas de difícil acesso da região amazônica.

3.2.3 - Avaliar o comportamento de um teste rápido para o diagnóstico da sífilis em condições de campo em populações de baixa e alta prevalência desta infecção no Estado do Amazonas.

ARTIGO 1

Rapid tests for diagnosing syphilis: validation in an STD clinic in the Amazon Region, Brazil

*Adele Schwartz Benzaken, Enrique Galbán Garcia,
José Carlos Gomes Sardinha, João Catarino Dutra
Junior, Rosanna Peelling*

Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23 Sup 3:S456-S464, 2007

Abstract

Correct, early diagnosis and treatment of syphilis are essential for its control. Traditional diagnostic tests depend on specialized equipment, installations, and human resources. In the search for quick, simple tests, a project was conducted on the validation and reproducibility of four different tests, previously assessed by WHO reference laboratories. The study also verified the operational characteristics and acceptance by patients and health professionals. Samples obtained at an STD clinic were from 541 and 248 patients with 51 and 52 positive results according to FTA-Abs (gold standard) in studies 1 and 2, respectively. The sensitivity varied from 84 to 96%, specificity was greater than 98%, and PPV was > 90%. Reproducibility was > 97% and kappa index 0.94, comparing the results obtained by different health workers. The tests took less than 20 minutes to perform, and more than 90% of patients agreed to wait up to two hours for the results. The tests presented the necessary requirements for use in diagnosis of syphilis, thus providing an additional option for controlling this disease.

Key-words: Syphilis; Reproducibility of Results; Diagnosis

Premiado pela UNESCO no concurso de artigo científico



Introduction

Syphilis is one of the primary causes of adverse events during pregnancy, aside from being one of the most prevalent sexually transmissible diseases (STD) 1. It has a global distribution, but it affects developing countries in Africa, Asia, Latin America, and the Caribbean with greater intensity. The World Health Organization (WHO) estimated that in 1999 there were 12 million new cases of syphilis of which more than 75% of them reported in poor countries, with a tendency of continuous increasing in the last years 2,3,4,5,6,7.

Fetal deaths and morbidity through congenital syphilis can be prevented if identified and treated adequately in the mothers infected before the beginning of the third trimester. Nevertheless, unfortunately, the majority of pregnant women infected by syphilis are asymptomatic and it is only possible to identify them if they are included in programs of prevention and control and perform serological tests.

In the case of adults, the algorithms designed to manage genital ulcer syndrome include syphilis as one of the most probable causes, making possible a proper treatment of this pathology. Meanwhile, most of the time, patients are totally asymptomatic and, not being diagnosed correctly, are not treated, and have important complications related to gestation and childbirth, facilitating the sexual transmission of HIV 8,9.

Many developed countries have established tracking activities in their syphilis control programs. They have been using tests called nontreponemal tests, like the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagent test (RPR). Aside from being easy to carry out, their low cost, and their relatively rapid results, they cannot be applied in all the country's primary health care units in virtue of the fact they require refrigeration or other laboratory facilities like electricity, or a centrifuge, for example. Together with these factors, when these tests are employed, principally on pregnant women, up to 28% percent of positive results are biologically false reactions and, even in ideal conditions require additional tests of greater specificity (treponemal tests, such as the fluorescent treponemal antibody absorption test-FTA-Abs, the microhemagglutination test and hemoagglutination test for *Treponema palladium* antibodies-TPHA, etc.) 1,10.

In Brazil, there has been an investment in the scale-up of the primary health care network by means of the implementation of the Family Health Program (FHP) and the work of community health agents, and an ample network of diagnostic laboratories has

been installed. Even so, the distribution of these services is unequal, and reflects the different realities of regions and subregions.

For these reason, the Special Programme for Research and Training on Tropical Disease/Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI) of the World Health Organization (WHO) stimulates the search for new tests for diagnosing syphilis that comply with the necessary requisites: rapid results (less than 15 minutes), ease of use by professionals who work directly with the patients, not requiring the resources of traditional laboratories, being stable at room temperature, possessing good sensitivity and specificity, and low cost. Thus they can be used on large scale in primary health care facilities in developing countries to adequately identify and treat the greatest number of infected people.

More than twenty commercially available rapid tests exist 11,12,13,14. The SDI program first selected six of the most promising ones for evaluation of their performance, utilizing serum banks in eight countries (the United States, Russia, China, Sri Lanka, Tanzania, Gambia, South Africa, and Haiti). In this research 789 samples were used, and sensitivity values of 85-98%, and a specificity of 93-98% were obtained, when they were compared with test of hemagglutination and agglutination in particles against *Treponema pallidum* (TPHA and TPPA) as a gold standard ¹⁵.

Afterwards, in the year 2003, four different sites in Asia (China), Africa (South Africa), and America (Haiti and Brazil) were selected to realize and validate their operational characteristics and acceptance by the patients and health professionals that work with the care of patients living with STD. For this stage, four rapid tests were selected, fundamentally based on their common characteristics, of using whole blood samples, serum or plasma, and not requiring refrigeration. The validation of the four rapid tests at a specialized clinic in the city of Manaus, Amazonas State, Brazil, is discussed in this article.

The objective of this study was to evaluate the operational characteristics (validation and reproducibility) of four diagnostic tests proposed, under the denomination of “rapid tests for syphilis”. Also evaluated were the feasibility and acceptability of their use by health professionals who work directly in caring for cases of suspected syphilis or other STD, as well as for the possibility of this clientele to get the results of the test before terminating the consultation.

Material and Methods

Comparative validation research of four rapid treponemic tests for the diagnosis of syphilis

Whole blood samples from patients who presented themselves in a consecutive manner at a clinic specialized in STD in Manaus were used, and serum samples from the same patients in the laboratory. The FTA-Abs test was used as a “gold standard”.

The tests validated were: (1) Syphicheck- WB (Qualpro Diagnostics, India); (2) SD Bioline Syphilis 3.0 (Standard Diagnostics, South Korea); (3) Determine Syphilis TP, (Abbott Laboratories, the United States); (4) VisiTect Syphilis (Omega Diagnostics, Scotland). All these producing companies donated the quantities necessary for the validation tests to the WHO.

During the research all the patients were treated based on the results of routine clinical exams (VDRL and FTA-Abs).

The validation stage activities were carried out at four different sites: Asia (China), Africa (South Africa), and America (Haiti and Brazil). The following phases were carried out at a specialized clinic in Manaus:

- The investigation was divided into two stages, because the tests were delivered at different times. In the first part the Syphicheck-WB and the SD Biolina Syphilis tests were validated (study period 1). Afterwards the tests of VisiTect Syphilis and Determine Syphilis were completed (study period 2).
- The participating patients were recruited from among those who presented themselves at the specialized STD clinic in a voluntary and consecutive manner, starting on March, 1, 2003, being randomly selected for study 1, and starting in on January 15, 2004 for study 2.
- All patients signed an Informed Consent Form stating that their participation in the research was voluntary.
- Criteria for inclusion were men and women over 18 years old with no previous history of syphilis, while criteria for exclusion were those under 18 years old and/or with previous history of syphilis or positive serology for syphilis.
- Two teams were prepared for the execution of the exams: (a) professionals who work directly providing health care in clinics (nurses and paramedics), and (b) biochemists and regular field laboratory technicians.

- From each participant in the studies 10ml of venous blood was drawn, in vacutainer tubes. From this total 1ml was immediately used for evaluating the rapid tests in the clinic, while the rest was sent to the laboratory for centrifuging and the execution of the same rapid tests by the laboratory team, in the same way that is done when carrying out routine tests (VDRL, serum anti-HIV etc.) and the gold standard exam (FTAAbs). An aliquot of 2ml was stored in a freezer at -70°C for future tests and quality control to be carried out by the reference laboratories of SDI/ WHO in all samples that tested positive, and 10% of those that tested negative.
- Identification, epidemiological data, as well as test results from each patient were recorded on a form and double entered into a database using the Epi Info 6.4 software (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, U.S.A.).
- The sample size was determined through multicentric protocols, according to each site characteristics, and had to incorporate a number of patients large enough to reach fifty positive patients using the gold standard test (FTA-Abs). In this study project, the ample was 541 people for study 1, and 248 for study 2. A possible explanation for the difference in sample size was the fact that the period when study 2 was being carried out coincided with an increment of sex workers seeking treatment.
- The samples of studies 1 and 2 were analyzed to verify if they were able to minimize the random error. It is known that the appropriate sample size for evaluating a specific test is determined by the formula as follows 16: $N = Z^2 [p(1 - P)]/D^2$ and this applied to the syphilis prevalence obtained in the patient group (9.4% and 21.1%) has enough power to arrive at a maximum acceptable error of 3% and 5% in each of the samples, respectively.
- For validation of the tests, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated with their respective confidence interval of 95% (95%CI). To evaluate the reproducibility of each test, global agreement rates and kappa indices were employed. To investigate the existence of statistically significant differences between the validation results for each test, chi-square tests for proportional differences were carried out (with Yates correction).

- To get opinions about the operational qualities of each test an opinion questionnaire was created and filled out by the 13 professionals responsible for the execution of rapid test evaluations.

Results

The validation of the tests was carried out in two different time stages in distinct samples of patients, each of them used to evaluate a pair of tests. The comparison of the validation results, therefore, cannot be extended to the four tests together and only can be referred to by separate pairs, denominated studies 1 and 2. The same professionals worked on all four tests, minimizing statistical bias.

In the first study to validate the tests Syphicheck-WB and SD Bioline Syphilis, a total of 541 consecutive patients were studied during the period from March 1 through June 14, 2003 until 51 cases had tested positive for FTA-Abs. In the second study to validate the tests Visi Tect Syphilis and Determine Syphilis TP a total of 248 consecutive patients were studied from January 15 through June 25, 2004 until 52 cases had tested positive for FTA-Abs.

The principal characteristics of the patients in the two samples studied are presented in Tables 1 and 2.

The epidemiological variables of the patients included in the samples under analysis and the laboratory results of the two studies were recorded on registration forms and in the laboratory ledgers.

The reproducibility of the tests, when done by the project teams (patient care team and laboratory team) were evaluated through the percentage of agreement and the kappa coefficient. For the purpose of this study when these indicators had values of more than 0.80 the reproducibility was considered good and when they were greater than 90% and 0.90, as excellent.

Table 1. Characteristics of the sample employed for the validation of rapid tests at a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil

Characteristics	Study 1	Study 2
	Syphicheck-WB and SD Bioline Syphilis	VisiTect Syphilis and Determine Syphilis TP
Period the study was carried out	May to June/2003	January to May/2004
Sample size	541	248
Positive FTA-Abs	51	52
Prevalence of syphilis (%)	9.4	2.0
Average age (years)	24	25
Percentage of men	72	43.7
Percentage of women	28	56.3

Table 2 shows the prevalences of syphilis according to the principal reasons for patient consultation. In the two groups studied, suspicion of latent syphilis and patients directed to the service under suspicion of secondary syphilis presented the highest prevalence values: 66.6% and 66.6%, 76.9% and 62.5%, respectively. Altogether, all the groups included had high or moderately syphilis prevalence rates, 9.4% in the first period and 21% in the second, as was to be expected at a STD specialized clinic.

The performance of the four tests, relative to their principal validation indicators are shown in Table 3. However, as was explained earlier, these results can only be analyzed independently in relation to the two pairs that were analyzed each time (study 1 and study 2).

Table 2. Cases studied and number and percentage of positives for FTA-Abs according to the main reason for visiting a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.

Reason for visiting the STD clinic	Study 1			Study 2		
	Syphicheck-WB and SD	Bioline Syphilis		VisiTect Syphilis and	Determine Syphilis TP	
	n	FTA-Abs positives	%	n	FTA-Abs positives	%
Vesicular genital ulcers	32	1	3.1	6	1	16.7
Non-vesicular genital ulcers	37	6	16.2	9	4	44.4
Suspicion of secondary syphilis	3	2	66.6	8	5	62.5
Suspicion of latent syphilis	21	14	66.6	13	10	76.9
Contact with cases of syphilis	17	4	23.5	8	2	25.0
Other STD	367	20	5.4	97	4	4.1
Spontaneously seeking anti-HIV test	20	2	10.0	51	18	35.3
Other	44	2	4.5	56	8	14.3
Total	541	51	9.4	248	52	21.0

In both the studies, the four rapid tests were compared with the FTA-Abs and the VDRL (routinely employed in health service). The tests carried out by the professionals working in the clinic were compared to those carried out in the laboratory by professionals more experienced in this type of work (Table 3).

The validation of sensitivity compared to FTA-Abs showed that in study 1 SD Bioline Syphilis (88.2% and 90%) had slightly higher values than Syphicheck-WB (84.3% and 90%) whether they were performed by the clinical professionals or by the laboratory professionals. However the 95CI% intervals of both tests overlap and, therefore, it cannot be stated that the sensitivity of one test is higher than the sensitivity of the second one.

The specificity of the two rapid tests was similar and, in general, with very high values, higher than 98% and the VPP showed a slightly better performance of Syphicheck-WB, but both with a very similar 95%CI.

The analysis of reproducibility or reliability was carried out through a comparison of the results obtained for each test when it was executed by clinic professionals and when it was executed by the laboratory team, employing for this the overall agreement indicators, or the percentage of agreement or the kappa index.

The reproducibility achieved by the SD Bioline Syphilis and Syphicheck-WB proved excellent when executed by both teams, with agreement values of 99% and kappa index > 0.95% for both tests (Table 4).

In study 2, the VisiTect Syphilis test showed sensitivity values of 96.2% and 96.2%, specificities of 98.5% and 98.5%, and VPP of 94.3% and 94.3%, respectively, when carried out by the health care or the laboratory team. In both cases results were higher to those obtained with Determine Syphilis TP that had sensitivities of 88.5% and 88.5%, specificities of 97.9% and 97.9%, and VPPs of 92% and 92% when carried out by both teams.

Table 3. Performance of each one of the rapid tests for syphilis in comparison with FTA-Abs at a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.

Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
VDRL				
Study 1	80.4	97.4	75.9	98.0
Study 2	65.4	97.9	89.5	91.4
SD Bioline Syphilis				
Ambulatory	88.2	99.4	93.8	98.8
Laboratory	90.2	99.4	93.9	99.0
Syphicheck-WB				
Ambulatory	84.3	99.6	95.6	98.4
Laboratory	88.2	99.6	95.7	98.8
VisiTect Syphilis				
Ambulatory	96.2	98.5	94.3	99.0
Laboratory	96.2	98.5	94.3	99.0
Determine Syphilis TP				
Ambulatory	88.5	97.9	92.0	97.0
Laboratory	88.5	97.9	92.0	97.0

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Table 4. Reproducibility of rapid tests for syphilis carried out in a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.

Tests evaluated/Work teams	Concordance (%)	Kappa index
SD Bioline Syphilis (A) vs. SD Bioline Syphilis (L)	99.0	0.99
Syphicheck-WB (A) vs. Syphicheck-WB (L)	99.0	0.97
VisiTect Syphilis (A) vs. VisiTect Syphilis (L)	100.0	1.00
Determine Syphilis TP (A) vs. Determine Syphilis TP (L)	100.0	1.00
SD Bioline Syphilis (A) vs. Syphicheck-WB (A)	99.4	0.96
SD Bioline Syphilis (L) vs. Syphicheck-WB (L)	99.6	0.98
VisiTect Syphilis (A) vs. Determine Syphilis TP (A)	97.9	0.94
VisiTect Syphilis (L) vs. Determine Syphilis TP (L)	97.9	0.94

A: ambulatory team; L: laboratory team.

The 95%CI for the sensitivity value of VisiTect Syphilis when carried out by the laboratory team was found to be between 85.7 and 99.3, surpassing that of Determine Syphilis with between 75.9 and 95.2, respectively. A chi-square test for proportion differences $p = 0.002$, confirmed that the VisiTect Syphilis was more sensitive than the Determine Syphilis TP.

The reproducibility in the second study was excellent (1.0) for both tests, with similar results when carried out by both the health care and laboratory teams.

The possibility of patients being able to wait for exam results at the clinic was high: 92.1% in the first study, 97% in the second, and, in total, for both studies, of 93.7% (739/789). When asked how long they were willing to wait, 100% of the participant in both studies agreed to wait up to 30 minutes, 59.1% in up to an hour, and 33% up to two hours, however as the average wait for test results was 15 minutes (between 10 and 20 minutes), it was confirmed that more than 90% of the participants in both studies were willing to wait for their results (Table 5).

The results of the opinion questionnaire applied to those professionals performing the tests showed that instruction comprehension, manageability, and results interpretation were rated 100% easy, or very easy, for all four tests. The speed of obtaining results with different executors was always less than 15 minutes, for SD Bioline Syphilis (100%), Syphicheck-WB (75%), Visi- Tect Syphilis (89%), and Determine SyphilisTP (78%).

Discussion

When compared with FTA-Abs, the four rapid tests showed sensibility, specificity and VPP performance superior to that obtained using VDRL, which is the technique most used in the routine tracking of syphilis in Brazil, nevertheless the specificity of the four tests was very similar to that of VDRL.

In general it can be said that the sensitivity, specificity, and VPP of the four tests, when dealing with patients who had high syphilis prevalence rates, was satisfactory, as well as its reproducibility when comparing the results obtained by the health care team with those of the laboratory team, giving evidence that all four tests are easily executed.

In study 1, the Bioline Syphilis presented a sensitivity (90.2%) higher to that of Syphicheck- WB (88.2%). This difference, however, was not statistically significant, suggesting that the performance of both of them, when dealing with high prevalence syphilis cases, was similar.

The reproducibility, measured by employing indicators of overall agreement and with the kappa index, was also very similar for both teams, demonstrating that it is possible to use them, independent of the team of professionals carrying them out.

In study 2, the VisiTect Syphilis test (96.2%) had greater sensitivity, statistically significant ($p = 0.002$), when compared with that of Determine Syphilis TP (88.5%). The specificity values (98.5% and 97.5%, respectively) were high, and similar, in both of the tests. The reproducibility was excellent (of 100%) possibly in virtue of the fact that the professionals had become more experienced and trained with the new technology after study 1.

Despite the fact that VisiTect Syphilis, of the four tests studied, showed the greatest sensitivity, it is not possible to be certain that it is better than SD Bioline Syphilis and Syphicheck-WB as the samples employed for validation were not the same.

When comparing the results of these tests found by the laboratory professionals with those of the first SDI 11 study, the following performances for each of the four tests researched were observed.

SD Bioline Syphilis

In Manaus, the sensitivity of (90.2%) was below the weighted mean for the eight SDI reference laboratories (95%). Only one of them, from Nanjin, China, was slightly lower (89%). Its specificity in the Brazilian site was found to be (99.4%), higher than the mean of the SDI studies (94.9%), and only the studies carried out in Port-au-Prince, Haiti and Colombo, Sri Lanka obtained 100%.

Table 5. Acceptability and willingness of patients to wait for results of rapid tests at a specialized STD clinic in Manaus, Amazonas State, Brazil.

	Study 1	Study 2	Total
	Syphicheck-WB and SD Bioline Syphilis n (%)	VisiTect Syphilis and Determine Syphilis TP n (%)	n (%)
Willingness to wait			
Yes	497 (91.7)	239 (96.4)	736 (93.2)
No	45 (8.3)	9 (3.6)	54 (6.8)
Total	541 (100.0)	248 (100.0)	790 (100.0)
Waiting time (minutes)			
Up to 30	497 (100.0)	239 (100.0)	736 (100.0)
Up to 60	324 (65.2)	111 (46.4)	435 (59.1)
Up to 120	206 (41.4)	43 (18.0)	249 (33.8)

Syphicheck-WB

The point sensitivity found in Manaus (88.2%) was higher than the weighted results of the eight studies (84.5%), and only one of them, the Gambian study, with 96%, was higher. The specificity (99.6%) was also slightly superior to that pondered in the eight studies (97.7%), although four of them had higher values than those achieved in the Brazilian city.

VisiTect Syphilis

The mean point value obtained in Manaus (96.2%) was much higher than the mean of the SDI studies (85%), and was also higher than those obtained in the eight studies; on the other hand, the specificities were very similar (98.5% and 98%).

Determine Syphilis TP

In Manaus, the value obtained (88.5%) was lower than the mean of the SDI study (97.2%), only being similar to that obtained in Birmingham, UK. The specificity was higher in the Brazilian city (97.9%), compared to the SDI mean (94.19%).

The Determine Syphilis TP was also recently evaluated in a joint study carried out by the CDC in Atlanta, the Pan American Health Organization/ WHO, and the Evandro Chagas and Oswaldo Cruz Institutes in Brazil 17, being interpreted by three different observers. The sensitivity in relation to the gold standard employed (TPHA) varied between 95.6% and 98%, which were higher than those encountered in Manaus. The specificity, on the other hand, varied between 95.7% and 97.3%, a similar gradient to the one made evident by the present research.

Another study of Determine Syphilis TP, carried out in São Paulo, Brazil (Adolfo Lutz Institute), found a sensitivity of 93.6%, a specificity of 92.5%, and a VPP of 95.2% when compared to FTA-Abs and the TPHA 18.

A more pronounced difference was observed between the results of different validations carried out in reference to the VisiTect Syphilis test which showed a higher sensitivity in Manaus when compared to the results obtained in the eight SDI laboratories.

The prevalence of positive cases in the sample submitted in the first SDI study was higher (around 50%) than that of the one studied in Manaus (20.1%), which may explain the different findings. It will be necessary, however, to collect additional information about its performance in populations with low prevalence (3% or less), to confirm that this explanation is satisfactory.

In the peer-reviewed international bibliography, only studies about Determine Syphilis TP were found, and it seems to be, of the four tests studied, the best known and studied. The studies carried out by more than dozen different observers demonstrate a sensitivity that oscillates between 88% (Birmingham and Manaus) and 100% (Moscow, Colombo, and Gambia) and that, combined with a high specificity, varying from 88% (Gambia) to 100% (Moscow), and excellent reproducibility (Manaus and Rio de Janeiro), defines it as an excellent test. Meanwhile, in the Manaus study, when compared with the VisiTect Syphilis test, this last one had a statistically significant higher sensitivity, possibly due to variations of temperature and humidity which are very high in the Brazilian city, possibly causing alterations in the strip of Determine Syphilis TP (the only one of the four tests which uses such strips). This hypothesis should be verified in the future.

Another element that should always be remembered is that a positive result of any one of these rapid tests (as also occurs with other treponemic tests) does not necessarily mean a recent or active infection. This is a negative factor for their use as a tracking test in areas of high prevalence where there are many people that have already had syphilis and have been treated and cured of it and will still test positive with rapid tests. This implies the additional use of the tests currently used, VDRL or RPR, with titration, to avoid unnecessary treatment.

Finally, it was shown that more than 90% of the participants in both studies were willing to wait up to 30 minutes, a large enough time to get results in all four of the tests. The health professionals responsible for their execution considered that all of the four tests were relatively easy to execute and interpret.

Conclusion

To sum up, the tests validated presented quite high sensitivity, specificity and PPV. Easily manipulated by health professionals, they had high acceptability among both the patients and the health professionals that participated in the studies. The study

demonstrated that it is possible to guarantee treatment to people on their first contact with the health system. These results lead the authors to believe in the necessity of the incorporation of these rapid tests as one more tool in the fight against syphilis, emphasizing their utilization in hard-to-reach populations.

Resumo

O diagnóstico e o tratamento corretos e precoces da sífilis são essenciais para o seu controle. Os testes diagnósticos tradicionais dependem de equipamentos, instalações e recursos humanos especializados. Na busca de testes de execução simplificada e rápida, realizou-se projeto de validação e da reprodutibilidade de quatro diferentes testes anteriormente avaliados pelos laboratórios de referência da Organização Mundial da Saúde. Verificaram-se também as características operacionais e aceitabilidade dos pacientes e dos profissionais de saúde. As amostras obtidas numa clínica de DST constaram de 541 e 248 pacientes com 51 e 52 positivos no FTA-Abs (padrão ouro) nos estudos 1 e 2, respectivamente. A sensibilidade variou entre 84 e 96%, especificidade superior a 98% e VPP > 90%. A reprodutibilidade foi superior a 97% e 0,94 no índice de kappa, comparando-se os resultados obtidos pelos diferentes profissionais. A execução dos testes foi de menos de vinte minutos, e mais de 90% dos pacientes concordaram em esperar o seu resultado até duas horas. Os testes apresentaram requisitos necessários para serem empregados no diagnóstico da sífilis, dando assim mais uma opção para o controle desta infecção.

Sífilis; Reprodutibilidade dos Testes; Diagnóstico

Contributors

A. S. Benzaken participated in the elaboration of the project, the execution coordination of it, and the writing and editing of the article. E. G. Garcia contributed to the epidemiological data analysis. J. C. G. Sardinha and J. C. Dutra Junior participated in the execution of the project and the writing and editing of the article. R. Peelling collaborated on the final discussion of the article.

Acknowledgments

To the employees of the Gerência de DST da Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta; for the support of the United Nations Children's Fund/United Nations Development Programme/World Bank/World Health Organization Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, and for the suggestions Prof. Dr. Aduino Araújo and Dra. Luiza Harunari Matida.

References

1. Peeling RW, Htun Ye. Diagnostic tools for preventing and management maternal and congenital syphilis: and overview. *Bull World Health Organ* 2004; 82:439-46.
2. World Health Organization. Sexually transmitted infections increasing: 250 million new infections annually. Geneva: World Health Organization; 1990. (WHO Features, 152).
3. De Schryver A, Meheus A. Epidemiology of sexually transmitted diseases: the global picture. *Bull World Health Organ* 1990; 68:639-54.
4. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates. Geneva: World Health Organization; 1995.
5. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet*, 1998; 351 Suppl 3:2-4.
6. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. Geneva: World Health Organization; 2001.
7. Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, Berkley SF, Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect* 1998;74 Suppl 1: S12-6.
8. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, Mwijarubi E, Klokke A, Senkoro K, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomized controlled trial. *Lancet* 1995; 346:530-6.
9. Orroth KK, Korenromp EL, White RG, Changalucha J, de Vlas SJ, Gray RH, et al. Comparison of STD prevalence in the Mwanza, Rakai and Masaka trial populations: the role of selection bias and diagnostic errors. *Sex Transm Infect* 2003; 79:98-105.
10. Mabey D, Peeling RW, Ustianowski A, Perkins MD. Diagnostics for the developing world. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:231-40.
11. The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative/ Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics. Results from 8 SDI Sites. Geneva: The Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative/Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2003. (Diagnostics Evaluation Series, 1).

12. Fears MB, Pope V. Syphilis fast latex agglutination test, a rapid confirmatory test. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:841-2.
13. Zarakolu P, Buchanan I, Tam M, Smith K, Hook EW 3rd. Preliminary evaluation of an immunochromatographic strip test for specific *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3064-5.
14. West B, Walraven G, Morison L, Brouwers J, Bailey R. Performance of the rapid plasma regain and the rapid syphilis screening tests in the diagnosis of syphilis in field condition in rural Africa. *Sex Transm Infect* 2002; 78:282-5.
15. Mabey D, Peeling R. Rapid diagnostic tests for sexually transmitted infections. *Internacional Planned Parenthood federation Medical Bulletin* 2002; 36:1-3.
16. Pereira MG. Avaliação de testes diagnósticos. In: Andrade ALSS, Zicker F, organizadores. *Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis*. v. 1. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde/Fundação Nacional de Saúde; 1997. p. 9-30.
17. Diaz T, Almeida MGB, Ingerbourg G, Maia SC, Souza RV, Markowitz LE. Evaluation of the Determine Rapid Syphilis TP assay using sera. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:98-101.
18. Sato NS, Melo CS, Zerbini LCMS, Silveira EPR, Fagundes LJ, Ueda M. Assessment of the rapid test based on an immunochromatography technique for detecting anti-*Treponema pallidum* antibodies. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2003; 45:319-22.

ARTIGO 2

**Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of
four rapid diagnostic tests for syphilis**

D Mabey, R W Peeling, R Ballard, A S Benzaken, E
Galbán, J Changalucha, D Everett, R Balira, D
Fitzgerald, P Joseph, S Nerette, J Li, H Zheng

Sexually Transmitted Infections, v. 82, p. 13-16, 2006



Objectives: To evaluate prospectively four rapid, point-of-care serological tests for syphilis in prenatal or high risk populations in four countries.

Methods: Tests were performed on consecutive clinic attenders, using whole blood in the clinic, and whole blood and serum in the laboratory. The sensitivity and specificity of each test was evaluated, using a standard treponemal test (*Treponema pallidum* haemagglutination assay (TPHA) or fluorescent treponemal antibody, absorbed (FTA-ABS) as gold standard. Non-treponemal tests (rapid plasma reagin (RPR) or venereal diseases research laboratory (VDRL) tests) were also performed on all subjects at three sites.

Results: The specificity of each rapid test was .95% at each site. Sensitivities varied from 64–100% and, in most cases, were lower when whole blood was used rather than serum.

Conclusions: Rapid serological tests for syphilis are an acceptable alternative to conventional laboratory tests. Since they do not require equipment or electricity, they could increase coverage of syphilis screening, and enable treatment to be given at the first clinic visit.

Abbreviations: DALY, disability-adjusted life year; EDTA, ethylene diamine tetraacetic acid; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody, absorbed; RPR, rapid plasma reagin; STI, sexually transmitted infections; TPHA, *Treponema pallidum* haemagglutination assay; TPPA, *Treponema pallidum* particle agglutination assay; VDRL, venereal diseases research laboratory

The incidence of syphilis is increasing in many parts of the world, including China and Eastern Europe.^{1 2} Even in regions where it has long been considered under control, such as Western Europe, its incidence has increased in recent years among high risk groups such as men who have sex with men.³ In many developing countries syphilis remains a major cause of adverse pregnancy outcome.⁴⁻⁷ A recent study in Tanzania found that it was responsible for some 50% of all stillbirths.⁸ Screening and treatment of pregnant women for syphilis remains cost-effective even when the prevalence is low.⁹ In Tanzania, where the prevalence of syphilis in pregnant women was found to be approximately 8%, it is among the most cost-effective health interventions available, at less than US\$11 per disability-adjusted life year (DALY) saved.¹⁰

In almost all countries it is official health policy to offer screening for syphilis to all pregnant women. The reality is, unfortunately, rather different. It has been estimated that less than 30% of pregnant women are screened for syphilis in sub-Saharan Africa.⁴
¹¹ A study in Bolivia showed that, although 76% of the study population received antenatal care, only 17% were screened for syphilis during pregnancy.⁷ A major barrier to antenatal syphilis screening is that the non-treponemal tests generally used (rapid plasma reagin (RPR) or venereal diseases research laboratory (VDRL) tests) require a laboratory with trained personnel, refrigeration for storage of reagents, and electricity to run the refrigerator, centrifuge to separate serum, and shaker to perform the test. The refrigeration requirement also affects consistent availability of reagents because of difficulties with procurement and storage.

Since access to laboratory facilities is generally not possible in remote areas in developing countries, blood or serum samples must be transported to regional or central facilities for testing. Results are therefore often available only days or weeks later. Studies have shown that, even when this simple policy is followed, only a small proportion of infected women receive treatment when RPR testing is performed off site, since many do not return for their results, and specimens and results are lost in transit.¹² A number of demonstration projects have shown that decentralisation of syphilis screening followed by immediate, same-day treatment can be effective in reducing perinatal mortality.¹³⁻¹⁷

However, even in areas where services are available, there are technical difficulties associated with performing serological tests at primary health care settings. In particular, maintaining trained personnel and assuring quality standards and supplies of tests and treatment are problematic.^{18 19} Simple, point-of-care treponemal tests

provide an important opportunity to improve coverage. Recent evaluations have shown that a number of simple, point-of-care tests for syphilis, in a dipstick or cassette format, compare favourably with the standard treponemal tests.²⁰⁻²³ The advantage of these tests is that, unlike RPR or VDRL, they can be stored at room temperature in any health facility, do not require any equipment and can use whole blood obtained by finger pricks.

We have prospectively evaluated the performance of four of these tests, previously shown to perform adequately using stored sera,²⁴ in four countries in which syphilis is a major public health problem. We have measured their sensitivity and specificity using whole blood tested in the clinic, and serum and whole blood tested in the laboratory.

METHODS

We evaluated four rapid tests: Determine Syphilis TP (Abbott Laboratories, Tokyo, Japan); VisiTect Syphilis (Omega Diagnostics, Alloa, UK); Syphicheck-WB (Qualpro Diagnostics, Goa, India); and SD Bioline Syphilis 3.0 (Standard Diagnostics, Kyonggi-do, Korea). All had been shown to perform adequately against a *Treponema pallidum* haemagglutination assay (TPHA) or *Treponema pallidum* particle agglutination assay (TPPA) gold standard on stored serum samples,²⁴ and in each case the manufacturer stated that the tests could be performed on either whole blood or serum.

The tests were evaluated prospectively at four sites, one each in Brazil, China, Haiti and Tanzania. Each site evaluated two rapid tests in parallel at both the clinic and the laboratory against a reference standard test of either TPPA, TPHA or fluorescent treponemal antibody, absorbed (FTA-ABS). These widely used treponemal tests were considered appropriate since the rapid tests under evaluation were also treponema-specific, rather than reagin type tests. When 50 positive reference tests had been obtained, the site switched to evaluating the remaining two rapid tests.

Study subjects

Consecutive patients were recruited in clinics serving populations at moderate to high risk of syphilis. Patients aged less than 18 years and those with a past history of

syphilis and known positive serology were excluded. After giving informed consent, patients were interviewed and examined according to routine clinic protocol at the site. Treatment was given to those with positive RPR or VDRL results.

In Haiti, consecutive new patients were recruited at a free HIV voluntary counselling and testing centre and sexually transmitted infections (STI) clinic in Port au Prince between January 2003 and March 2004. In China, consecutive study subjects were recruited at the STI diagnosis and treatment centre of Peking Union Medical College Hospital between September 2003 and April 2004. In Tanzania, consecutive pregnant women were recruited at the main government antenatal clinic in Mwanza between September 2003 and June 2004. In Brazil, consecutive patients presenting to the STI clinic of the Fundação Alfredo da Matta in Manaus were recruited between March 2003 and May 2004.

Laboratory methods

Except in Brazil, 10 ml of blood was collected from each patient, of which 5 ml was placed in an EDTA tube for whole blood testing, and 5 ml in plain tubes for serum. In Brazil, a finger prick sample was collected for the whole blood test. An aliquot of whole blood was used immediately to perform the rapid tests according to the manufacturers' instructions at the clinic. To determine variability in the interpretation of test results, each result was read independently by two clinic staff members. The remainder of the blood was transported to the laboratory where trained laboratory personnel performed the rapid tests with both whole blood and serum (except in Brazil, where only serum was tested in the laboratory). The serum sample was used for reference testing. Laboratory staff were not aware of the rapid test results obtained at the clinic.

The reference standard test for syphilis in Haiti was TPHA (Human, Wiesbaden Germany); in China was TPHA (Omega Diagnostics, UK); in Tanzania was TPPA (Fujirebio, Tokyo, Japan); and in Brazil was FTA-ABS (WAMA Diagnostica, Sao Paulo, Brazil). Each test was performed by laboratory staff on sera according to manufacturer's directions. RPR testing was performed on all sera in Haiti and Tanzania, and titres were determined on positive samples. In Haiti the RPR reagent was obtained from Human and in Tanzania from Omega Diagnostics. In Brazil the VDRL was used (Wiener Laboratories, Rosario, Argentina), and titres determined.

Ethical approval

In addition to being approved by the World Health Organization ethics committee, the study was approved by the National Ethical Committee in Brasilia; the Medical Research Coordinating Committee of the National Institute for Medical Research in Tanzania; the GHESKIO Center's institutional review board in Haiti and the Cornell University institutional review board in New York; and the ethics committee of Peking Union Medical College.

Data analysis

The sensitivity and specificity of each rapid test against the gold standard were calculated according to standard methods. Ninety-five per cent confidence intervals (95% CI) were calculated according to the formula $1.96 \sqrt{p(1-p)/n}$, where p is the point estimate of sensitivity (or specificity), and n is the number of subjects positive (or negative) by the gold standard.²⁵ RPR and VDRL results were tabulated for samples that gave false negative rapid test results.

RESULTS

In Haiti, the Abbott Determine test was evaluated in 761 subjects (40 TPHA positive); the Omega Vistitect test in 516 subjects (55 TPHA positive); the Qualpro Syphicheck test in 543 subjects (41 TPHA positive); and the Standard Bioline test in 515 subjects (30 TPHA positive). A total of 2060 subjects were female, and 275 (12%) male; 704 of the women were pregnant (34%). Mean age was 28 years (range 18–64 years).

In China, the Abbott Determine test was evaluated in 445 subjects (83 TPHA positive); the Omega Vistitect test in 445 subjects (83 TPHA positive); the Qualpro Syphicheck test in 415 subjects (89 TPHA positive); and the Standard Bioline test in 415 subjects (89 TPHA positive). Forty-four subjects (5%) were pregnant women, 71 (8%) attended for pre-marital testing, and the remainder attended with symptoms and/or signs of STIs. Six hundred and five subjects were male, and 255 female. Mean age was 34 years (range 18–61 years).

In Tanzania, the Abbott Determine test was evaluated in 528 subjects (57 TPHA positive); the Omega Visitect test in 528 subjects (57 TPHA positive); the Qualpro Syphicheck test in 582 subjects (55 TPHA positive); and the Standard Bioline test in 582 subjects (66 TPHA positive). All subjects were pregnant women attending for antenatal screening. Mean age was 24 years (range 13–45 years).

In Brazil, the Qualpro Syphicheck test was evaluated in 542 subjects (50 TPHA positive) and the Standard Bioline test in 542 subjects (50 TPHA positive). The Abbott Determine test was evaluated in 247 subjects (52 TPHA positive) and the Omega Vistitect test in 244 subjects (51 TPHA positive). In the first study (Syphicheck and Bioline), 72% of subjects were male and 28% female, and the mean age was 24 years. In the second study 44% were male and 56% female, and the mean age was 25 years. The higher prevalence of syphilis in the second study was caused by the inclusion of female sex workers who attended the clinic.

Tables 1–4 show the sensitivity and specificity of each rapid test at each study site, with 95% CI. Results are shown for whole blood tested in the clinic and in the laboratory, and for serum tested in the laboratory. The specificity of all four tests was .95% at each site, whether whole blood or serum was used, and whether the test was performed in the clinic or the laboratory. In nearly all cases the sensitivity was lower when whole blood was used rather than serum. The only exceptions to this were the Abbott Determine and Standard Bioline tests in Haiti, which were 100% sensitive using whole blood. These results should be interpreted with caution since the sample sizes were small (40 and 30 positives, respectively, by the gold standard test). Using serum, the sensitivity of the Standard Bioline exceeded 90% at all four sites, and the sensitivity of the Abbott Determine test exceeded 88% at all sites. The Qualpro Syphicheck was the least sensitive test, ranging from 67.4% sensitive in China to 97.6% in Haiti.

RPR results, with titres, were available from Tanzania and Haiti, and VDRL results from Brazil (table 5). The overall prevalence of RPR or VDRL positivity among those with a positive gold standard treponemal test at the three sites were 53%, 69% and 79%, respectively. In Tanzania, 1 of 5 “false negatives” by the Abbott Determine test was RPR positive, at a titre of 1:16. Of 9, 7 and 6 false negatives by the other three tests, none was RPR positive. In Haiti, only 2 samples gave false negative results by rapid test (one each for the Omega Visitect and Qualpro syphicheck). Both were RPR negative. In Brazil 2 of 6 false negatives by Abbott Determine were VDRL positive (1:4 and 1:16); 1 of 2 false negatives by Omega Visitect (1:4); 3 of 6 false negatives by Qualpro

Syphicheck (1:1, 1:1 and 1:32); and 3 of 5 false negatives by Standard Bioline (1:1, 1:1 and 1:32).

At all sites, agreement between the two readers in the clinic was .95%. In Brazil, there was perfect agreement between readers for the Abbott Determine and the Omega Visitect tests performed using whole blood in the clinic and serum in the laboratory. For the Qualpro Syphicheck and Standard Bioline tests there was 99% agreement. In Tanzania, agreements of 97.5%, 98.9%, 98.6% and 97.1% were obtained for the four tests, respectively, between whole blood results in the clinic and serum results in the laboratory.

Table 1 Sensitivity and specificity (\pm 95% confidence intervals) of the Abbot Determine test

	Clinic whole blood		Lab: whole blood		Lab: serum	
	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
Tanzania	59.6 (12.7)	92.4 (0.7)	80.7 (10.2)	92.4 (0.7)	91.2 (7.3)	97.9 (1.3)
Brazil	88.5 (8.7)	97.9 (2.0)			88.5 (8.7)	97.9 (2.0)
China	81.9 (8.3)	99.4 (0.8)	77.1 (9.0)	100 (n=362)	100 (n=83)	98.9 (1.1)
Haiti	72.5 (13.8)	98.3 (0.9)	100 (n=40)	93.7 (1.9)	100 (n=40)	95.7 (1.9)

Table 2 Sensitivity and specificity (\pm 95% confidence intervals) of the Omega Visitect test

	Clinic whole blood		Lab: whole blood		Lab: serum	
	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
Tanzania	75 (11.2)	99.8 (0.4)	80.7 (10.2)	99.6 (0.6)	84.2 (9.5)	99.1 (0.9)
Brazil	96.1 (5.3)	98.5 (1.7)			96.1 (5.3)	98.4 (1.7)
China	73.5 (9.5)	99.7 (0.6)	77.9 (8.9)	100 (n=362)	94 (5.1)	98.1 (1.4)
Haiti	72.7 (11.8)	99.1 (0.9)	98.2 (3.5)	98.7 (1.0)	98.2 (3.5)	98.7 (1.0)

Table 3 Sensitivity and specificity (\pm 95% confidence intervals) of the Qualpro Syphicheck test

	Clinic whole blood		Lab: whole blood		Lab: serum	
	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
Tanzania	78.6 (10.8)	99.1 (0.8)	85.4 (9.3)	99.1 (0.8)	87.3 (8.8)	98.9 (0.9)
Brazil	84.3 (10)	99.6 (0.6)			88.2 (8.9)	99.6 (0.6)
China	64 (10.0)	99.7 (0.6)	70.8 (9.4)	99.7 (0.6)	67.4 (9.7)	98.8 (1.2)
Haiti	80.5 (12.1)	97.8 (1.3)	97.6 (4.7)	98.6 (1.0)	97.6 (4.7)	98.4 (1.1)

Table 4 Sensitivity and specificity (\pm 95% confidence intervals) of the Standard Bioline test

	Clinic whole blood		Lab: whole blood		Lab: serum	
	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
Tanzania	85.7 (8.4)	98.1 (1.2)	90.9 (6.9)	96.1 (1.6)	90.9 (6.9)	95.5 (1.8)
Brazil	88.2 (8.9)	99.4 (0.7)			90.2 (8.2)	99.4 (0.7)
China	87.6 (6.8)	99.4 (0.8)	87.6 (6.8)	99.4 (0.8)	95.5 (4.3)	97.9 (1.4)
Haiti	100 (n=30)	98.3 (1.2)	100 (n=30)	98.5 (1.1)	100 (n=30)	98.5 (1.1)

DISCUSSION

The four tests we have evaluated compare favourably with standard treponemal tests for the diagnosis of syphilis. All are highly specific, and most show adequate sensitivity, at least when used with serum. The fact that they can be performed to a high standard on site in the clinic, by staff without laboratory training, and require no equipment or refrigeration means that they can be used in clinics without access to electricity. Their greatest value is likely to be in increasing the coverage of syphilis screening in rural areas of developing countries. On-site testing will also increase the proportion of cases treated when return rates are low. These tests could also complement syndromic management of STDs in resource-poor areas.

It is possible to separate serum in clinics with no electricity by waiting for blood to coagulate and for the clot to retract. The use of whole blood rather than serum would be preferable, since it would save time. Unfortunately the performance of these tests using whole blood was more variable than when using serum, with the sensitivity generally being lower when whole blood was used. The sensitivity with whole blood varied considerably between sites, suggesting that the low sensitivity was due to problems in reading and interpreting the test rather than to inherent properties of the tests themselves. They are clearly more difficult to read when whole blood is used.

In common with the gold standard treponemal tests used in this study, the rapid tests we evaluated do not distinguish between old, treated syphilis and syphilis requiring treatment. Clearly, the purpose of these tests is to identify those who need treatment. It is of no great concern if rapid tests give “false negative” results in subjects with old, treated syphilis. We therefore tested the hypothesis that subjects in whom the rapid test result was negative, but the gold standard positive, were likely to have negative RPR tests. The hypothesis was confirmed in Haiti, where both false negative results were RPR negative, and in Tanzania, where only one false negative sample was RPR positive. In Brazil, on the other hand, about half of the false negative samples were VDRL positive.

A rapid, point-of-care test which combined the properties of the reagin tests with those of treponemal tests would help to reduce the number of individuals treated unnecessarily, especially in populations with a high prevalence of treated syphilis.

Table 5 Rapid plasma reagin (RPR) test results and titre for samples with positive gold standard and false negative rapid test

Country	Test	Sample	RPR	Titre
Tanzania	Abbot	1	Negative	
		2	Negative	
		3	Negative	
		4	Negative	
		5	Negative	1:16
Haiti	Omega	1	Negative	
Brazil	Quelpin	1	Negative	
		2	Negative	
	Abbot	1	Negative	
		2	Negative	
		3	Negative	
		4	Negative	
	5	Positive	1:4	
	6	Positive	1:16	
	Omega	1	Negative	
	2	Positive	1:4	
	Quelpin	1	Negative	
		2	Negative	
		3	Negative	
		4	Positive	1:1
	5	Positive	1:1	
6	Positive	1:32		
Standard		1	Negative	
		2	Negative	
		3	Positive	1:1
		4	Positive	1:1
		5	Positive	1:32

Authors' affiliations

D Mabey, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

R W Peeling, World Health Organization, Geneva, Switzerland
R Ballard, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

A S Benzaken, **E Galban**, Fundacao Alfredo da Matta, Manaus, Brasil

J Chagalucha, **D Everett**, **R Balira**, National Institute for medical Research, Mwanza, Tanzania

D Fitzgerald, **P Joseph**, **S Nerette**, GHESKIO Centre, Port-au-Prince, Haiti

J Li, **H Zheng**, Peking Union Medical Collage, Beijing, China

Competing interests: none declared

REFERENCES

- 1 Shakarishvili A, Dubovskaya LK, Zohrabyan LS, et al. Sex work, drug use, HIV infection, and spread of sexually transmitted infections in Moscow, Russian Federation. *Lancet* 2005;366:57–60.
- 2 Lin CC, Gao X, Chen XS, et al. China's syphilis epidemic: a systematic review of seroprevalence studies. *Sex Transm Dis* 2006 May 31; [Epub ahead of print].
- 3 Buchacz K, Greenberg A, Onorato I, et al. Syphilis epidemics and human immunodeficiency virus (HIV) incidence among men who have sex with men in the United States: implications for HIV prevention. *Sex Transm Dis* 2005;32:S73–9.
- 4 Gloyd S, Chai S, Mercer MA. Antenatal syphilis in sub-Saharan Africa: missed opportunities for mortality reduction. *Health Policy Plan* 2001;16:29–34.
- 5 Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ* 2004;82:402–9.
- 6 Fitzgerald DW, Behets FM, Lucet C, et al. Prevalance, burden, and control of syphilis in Haiti's rural Artibonite region. *Int J Infect Dis* 1998;2:127–31.
- 7 Southwick KL, Blanco S, Santander A, et al. Maternal and congenital syphilis in Bolivia, 1996: prevalence and risk factors. *Bull World Health Organ* 2001;79:33–42.
- 8 Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, et al. Syphilis and pregnancy outcomes in Tanzania. 1. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy in Mwanza Region, Tanzania. *J Infect Dis* 2002;186:940–7.
- 9 Connor N, Roberts J, Nicoll A. Strategic options for antenatal screening for syphilis in the United Kingdom: a cost effectiveness analysis. *J Med Screen* 2000;7:7–13.
- 10 Terris-Prestholt F, Watson-Jones D, Mugeye K, et al. Is antenatal syphilis screening still cost-effective in Sub-Saharan Africa? *Sex Transm Inf* 2003;79:375–81.
- 11 Temmerman M, Mohamedali F, Fransen L. Syphilis prevention in pregnancy: an opportunity to improve reproductive and child health in Kenya. *Health Policy Plan* 1993;8:122–7.
- 12 Fonn S. A blood-result turn-around time survey to improve congenital syphilis prevention in rural area. *South African Medical Journal* 1996;1:67–71.
- 13 Temmerman M, Fonck K, Bashir F, et al. Declining syphilis prevalence in pregnant women in Nairobi since 1995: another success story in the STD field? *Int J STD AIDS* 1999;10:405–8.

- 14 Hira SK, Bhat GJ, Chikamata DM, et al. Syphilis intervention in pregnancy: Zambian demonstration project. *Genitourin Med* 1990;66:159–64.
- 15 Rotchford K, Lombard C, Zuma K, et al. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. *Tropical Medicine and International Health* 2000;5:800–4.
- 16 Jenniskens F, Obwaka E, Kirusuah S, et al. Syphilis control in pregnancy: decentralization of screening facilities to primary care level, a demonstration project in Nairobi, Kenya. *Int J Gynecol Obstet* 1995;48(suppl):S121–8.
- 17 Fitzgerald DW, Behets F, Preval J, et al. Decreased congenital syphilis incidence in Haiti's rural Artibonite Region following decentralized prenatal screening. *Am J Public Health* 2003;93:444–6.
- 18 Majoko F, Munjanja S, Nystrom L, et al. Field efficiency of syphilis screening in antenatal care: lessons from Gutu district of Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 2003;49:90–3.
- 19 West B, Walraven G, Morison L, et al. Performance of the rapid plasma regain and the rapid syphilis screening tests in the diagnosis of syphilis in field conditions in rural Africa. *Sex Trans Dis* 2002;78:282–5.
- 20 World Health Organization/Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (WHO/TDR). Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics. Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI) Report: Diagnostics Evaluations Series No.1, 2003. www.who.int/std_diagnostics.
- 21 Siedner M, Zapitz V, Ishida M, et al. Performance of rapid syphilis tests in venous and fingerprick whole blood specimens. *Sex Transm Dis* 2004;31:9.
- 22 Diaz T, Almeida MG, Georg I, et al. Evaluation of the Determine Rapid Syphilis TP assay using sera. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:98–101.
- 23 Fears MB, Pope V. Syphilis fast latex agglutination test, a rapid confirmatory test. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:841–2.
- 24 Herring AJ, Ballard RC, Pope V, et al. A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect* 2006;82(suppl v):v7–12.
- 25 Smith PG, Morrow RH. Field trials of health interventions in developing countries: a toolbox, 2nd ed. Macmillan, London, 1996.

ARTIGO 3

Rapid Point-of-Care Diagnostic Test for Syphilis in High-Risk Populations, Manaus, Brazil

Meritxell Sabidó, Adele S. Benzaken, Ênio José de Andrade Rodrigues, and Philippe Mayaud

Emerging Infectious Diseases Vol.15 (4), p. 647-649 April 2009



Author affiliations: Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (M. Sabidó); Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Brazil (A.S. Benzaken, E.J. de Andrade Rodrigues); and London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK (P. Mayaud)

We assessed the acceptability and operational suitability of a rapid point-of-care syphilis test and identified barriers to testing among high-risk groups and healthcare professionals in a sexually transmitted infections clinic in Manaus, Brazil. Use of this test could considerably alleviate the impact of syphilis in hard-to-reach populations in the Amazon region of Brazil.

The new generation of rapid point-of-care (POC) syphilis diagnostic tests has shown good reliability and can be performed in any clinical setting. These tests can provide fast results during a patient's initial visit (1).

Implementation of syphilis screening programs can be hampered by operational and technical difficulties (2–4) such as inadequate training, poor supervision, inconsistent quality control, disruptions in receiving medical supplies, and erratic electricity or refrigeration facilities needed to perform the test or store its reagents (5). Barriers to testing are often structural (accessibility and clinic hours) or financial (4). Further, test-seeking behavior can be negatively affected by the silent nature of the infection, the patient's limited syphilis-related knowledge, and the perceived quality of healthcare provided. Overcoming any of these barriers results in increased accessibility of services to those most in need and effective implementation of testing within often fragile healthcare systems located in resource-limited countries.

The Study

The study was undertaken within a larger field evaluation of a novel POC test for the detection of treponemal antibodies (VisiTect Syphilis, Omega Diagnostics, Alloa, Scotland) (Figure 1) in a sexually transmitted infections clinic located in a “red-light” area near the harbor of Manaus, Brazil (6). Before the evaluation, all staff were trained in the use of the test. One month after the start of syphilis screening, 10 clinical staff and 2 laboratory technicians were interviewed to identify factors that facilitated or impeded performance of the test.

Over a 6-week period, 60 patients, who had given informed oral consent, were interviewed while awaiting test results. The questionnaire was designed to examine reasons and potential barriers for syphilis testing, participant satisfaction with the information and attention received, and syphilis knowledge.

A separate subsample of consecutive patients, who were not interviewed, participated in a time-flow analysis. At all stages of the consultation, staff recorded, on forms given to the patient, the exact start and finish time of contact with the patient and the number of minutes required to perform each task with the patient (Figure 2). Time difference between tasks is the waiting time.

Descriptive analysis of quantitative data was done by using STATA version 9.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Detailed notes on qualitative items were analyzed thematically, coded, and categorized according to underlying themes included in the questionnaire. Categorized information was classified into 5 codes (confidence in test results, syphilis knowledge, test-seeking behavior, test preference, and evaluation of health services).

Most staff (10/12) thought training was satisfactory, and 9/12 reported test instructions as “perfectly easy” or “very easy” to follow. Laboratory technicians (2/2) found the test easy to use and interpret, requiring only ≈ 2 minutes to perform. In contrast, 2/10 physicians and nurses found interpretation of the test results “complex” or “not easy” because the test sometimes yielded a blurred result line difficult to assess and because the test could react and turn positive after the expected reading time (15 minutes). Most physicians and nurses (6/10) lacked confidence in the POC test result. They correctly pointed out that the POC test did not differentiate between past-treated and recent syphilis.

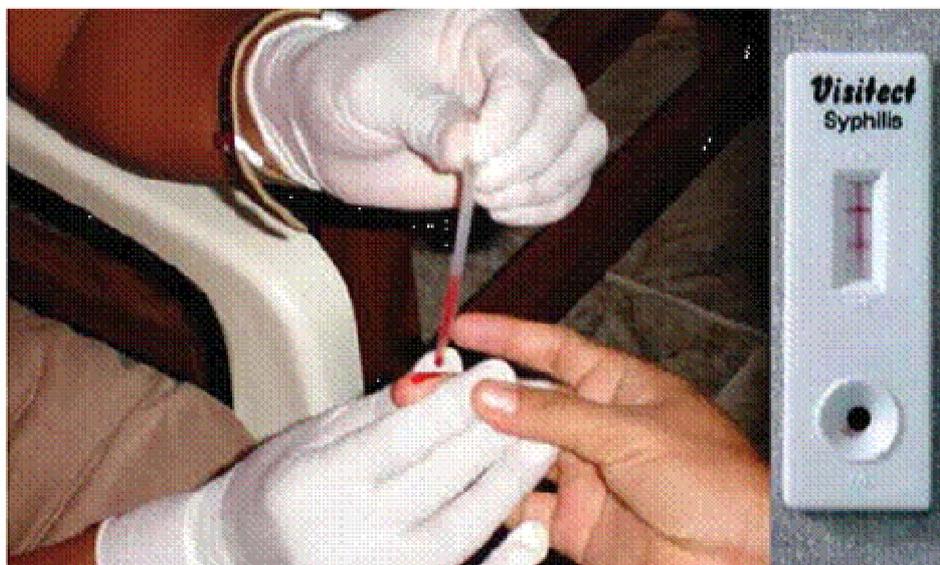


Figure 1. Rapid point-of-care syphilis test. Finger prick (left); diagnostic cassette with test bands results (right).

Some staff reported finding discrepancies between the results of the POC test and conventional treponemal assays (7). Conventional treponemal assays, which were preferred by 6/10 clinical staff, were sometimes perceived to be less painful by patients (4/10 clinicians responding) and to provide more relevant information for patient care.

Sixty patients (36 women, 60%) were interviewed: 25 female sex workers (42%), mean age 31 years (SD, 10.5); 20 male clients of female sex workers (33%), mean age 44 years (SD, 15.0); and 15 (25%) other patients living or working in the Manaus harbor area, mean age 40.2 years (SD, 15.7). After an information campaign began (posters, street banners, flyers, and peer communication), patients took a median of 3.5 days (range 0–30) to attend the clinic; 20 (33%) participants sought testing on the same day they received the information.

Participants cited perceived risk for infection and knowledge of people who had already been tested as the primary motivators for testing. As one male harbor worker said, “I came for testing because some people said I was sick.” For three quarters of the participants (45/60), work schedules were not a limitation to seeking testing. Most respondents (69%) found that the time required for testing was short or very short. Almost half (48%) did not incur any costs in coming to the clinic for testing. The rapid POC test did not cause any discomfort to 41 (68%) persons, but others found the fingerprick more painful and frightening than venipuncture. As one female sex worker remarked, “It (the fingerprick) is really itching!” Half (52%) of the respondents stated that they would choose the conventional test because this test was less painful, and they

were accustomed to blood tests by venipuncture. Among patients who preferred rapid testing, the main reasons given were the rapidity of knowing their syphilis status and, for some, fear of needles. One female sex worker explained, “I am afraid of needles, and the fingerprick is better and much quicker!”

All respondents, with the exception of 2, trusted test results mainly because of their respect for the organization that ran the clinic. One male client commented, “I trust them because Fundação Alfredo da Matta is a serious organization that takes care of the human person and doesn’t care about the money.”

Almost all participants classified the attention received as satisfactory and indicated the general caring attitude of staff and lack of stigmatization as remarkable qualities of the service (Table). Total mean time at the health facility in minutes was 88.9 (SD 37.1). Results of the time-flow analysis conducted among 84 patients showed that, excluding time spent receiving treatment for 7 (8.3%) patients, average time spent at the clinic was 51 minutes (SD 32) (Figure 2).

THE AMAZON REGION

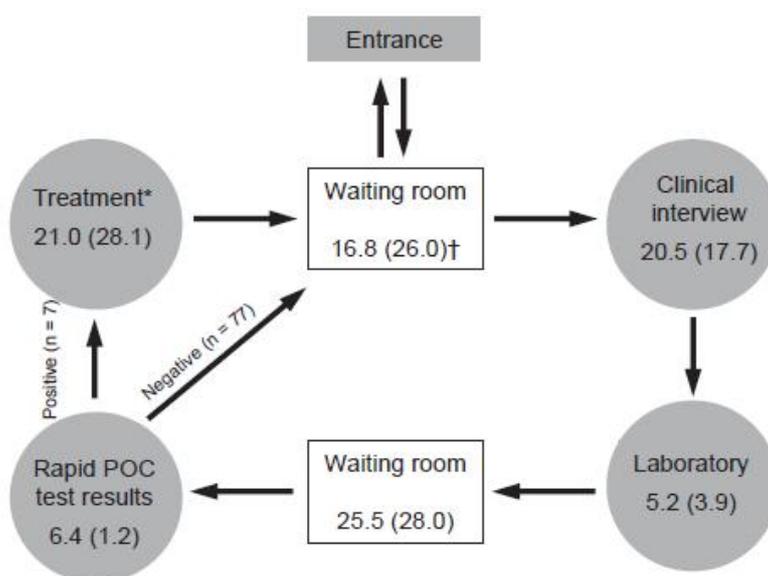


Figure 2. Time-flow analysis for point-of-care (POC) syphilis testing and treatment during a visit to a sexually transmitted infections clinic in a red-light area of Manaus, Brazil, 2006 (N = 84). Total time in minutes (SD) spent by patients completing all stages is shown, regardless of treatment. Average duration time spent at the health facility in mean (SD) minutes: 88.9 (37.1). *Only 7/84 (8.33%) of patients required to complete this stage; †includes time required to get into and to leave the health facility.

Table. Responses to selected questions on a questionnaire administered to 60 patients undergoing POC syphilis testing in an STI clinic, Manaus, Brazil, 2006*

Questions	No. (%) responses
Were you satisfied with services received?†	
5 out of 5 factors	56 (93)
4 out of 5 factors	4 (7)
Would you recommend the syphilis rapid test to friends?	
Yes	57 (95)
No	2 (5)
How would you rate the information received from clinical staff?	
Satisfactory	36 (60)
Difficult to understand	8 (13)
Did not receive information	16 (27)
How much do you know about syphilis?‡	
Could identify STI	12 (20)
Could explain some or all of its symptoms	12 (20)
Could explain some of its complications	5 (8)
Do you know how syphilis is transmitted?‡	
Unprotected sex	12 (20)
Sex regardless of condom use	19 (32)
Mother to child	6 (10)
Contaminated blood	13 (22)
Kissing	6 (10)
Sitting in the same place	3 (5)
Skin lesions	2 (3)
Do you know whether syphilis can be cured?‡	
Yes	53 (89)
No/don't know	6 (11)

*POC, point of care; STI, sexually transmitted infection.

†Measured on a scale from 0 (totally unsatisfactory) to 5 (totally satisfactory).

‡Open questions.

Conclusions

From patient and laboratory technician perspectives, the rapid POC test was acceptable and operationally appropriate as a screening tool for diagnosis of syphilis and was performed within a reasonable waiting time for patients. However, of concern was the staff's lack of trust in test results, which was correctly attributed to the test's failure to differentiate between past-treated infections and active cases. Tests that could overcome this main technological handicap would be welcomed. Barriers to testing that need to be addressed are the pain caused by the finger puncture and poor knowledge of syphilis in a clearly high-risk population (6). The main study limitation is the possible selection bias of the target population who sought testing at the clinic.

The performance of the POC test combined with the advantage of on-site testing and same-day treatment are operational characteristics likely to improve coverage of syphilis screening in hard-to-reach populations such as highly stigmatized groups or those living in remote rural areas (8). Immediate, on-site testing is especially important for extending syphilis screening programs in the Amazon Region, a region characterized by long distances to most of its settlements, the need for river transportation, and the lack of well-equipped laboratories and trained technicians.

Acknowledgments

We thank the staff of Fundação Alfredo da Matta and Rosanna Peeling.

M.S.'s fieldwork was supported by the London School of Hygiene and Tropical Medicine Trust Fund.

Dr Sabidó is a medical epidemiologist. She is currently working toward a PhD degree and doing research that focuses on sexually transmitted infections and HIV interventions among high-risk groups in Guatemala.

References

1. Peeling RW. Testing for sexually transmitted infections: a brave new world? *Sex Transm Infect.* 2006;82:425–30. DOI: 10.1136/sti.2005.017251
2. Fitzgerald DW, Behets FM, Lucet C, Roberfroid D. Prevalence, burden, and control of syphilis in Haiti's rural Artibonite region. *Int J Infect Dis.* 1998;2:127-31. DOI: 10.1016/S1201-9712(98)90113-8
3. Hawkes S, Miller S, Reichenbach L, Nayyar A, Buse K. Antenatal syphilis control: people, programme, policy, and politics. *Bull World Health Organ.* 2004;82:417-23.
4. Oliff M, Mayaud P, Brugha R, Semakafu AM. Integrating reproductive health services in a reforming health sector: the case of Tanzania. *Reprod Health Matters.* 2003;11:37-48.
5. Watson-Jones D, Oliff M, Terris-Prestholt F, Changalucha J, Gumodoka B, Mayaud P, et al. Antenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa: lessons learned from

- Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2005;10:934–43. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2005.01473.x
6. Benzaken AS, Sabidó M, Galban EG, Pedroza V, Vasquez F, Araújo A, et al. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil. *Sex Transm Infect*. 2008;84:297–302. DOI: 10.1136/sti.2007.029462
 7. Mabey D, Peeling RW, Ballard R, Benzaken AS, Galban E, Chagalucha J, et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sex Transm Infect*. 2006;82(Suppl 5):v13–6. DOI: 10.1136/sti.2006.022467
 8. World Health Organization. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics. Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative report: diagnostics evaluation series no. 1; 2003 [cited 2009 Feb 18]. Available from http://www.who.int/std_diagnostics

RESUMO 1

Controle da sífilis em populações indígenas: desafio a ser superado pelo postulado da equidade e o uso da tecnologia

Adele Schwartz Benzaken, Enrique Galbán Garcia, José Carlos Gomes Sardinha, João Catarino Dutra Junior, Rosanna Pelling

Chamada para elaboração de artigos sobre DST/HIV/Aids no Brasil pelo Ministério da Saúde.



As doenças infecto-contagiosas, incluindo a sífilis, tendem a perpetuar-se endemicamente nos grupos populacionais em desvantagem social, por terem, estes, reduzido acesso aos serviços institucionais de saúde, o que delinea uma situação de profunda iniquidade, condição que o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, em seus princípios e diretrizes, propõe-se superar. Ao tratar situações diferentes, utilizando estratégias adequadamente diferentes, reduzem-se as desigualdades e aponta-se para a desejada equidade. No caso relatado, a utilização de tecnologia avançada (não existente na rede básica de forma rotineira) e testes rápidos para diagnóstico viabilizaram, de forma extremamente efetiva, diagnosticar e tratar os casos de sífilis existentes em grupo populacional indígena, habitante de área de difícil acesso, na região amazônica.

Descrever a efetividade do teste rápido treponêmico para sífilis, em condição de campo, em área e população de difícil acesso da região amazônica. Métodos: Após validação, realizada entre maio de 2003 e junho de 2004, em clínica especializada de DST em Manaus, Amazonas, de quatro testes rápidos treponêmicos para sífilis (Syphicheck-WB, Índia;SD Bioline Syphilis, Coreia;Omega Diagnostics, Escócia e Determine,USA), buscou-se verificar a operacionalidade de um dos testes rápidos, em condição de campo, escolhendo-se, para tal estudo, comunidade indígena do Alto Rio Negro, Amazonas. A amostra em campo foi de 282 pessoas.

Os testes rápidos possibilitaram detectar 19 casos de sífilis, incluindo dois de congênita, distribuídos em 4 diferentes comunidades indígenas, com prevalência de até 12,7%. A partir da detecção, foi possível tratá-los adequadamente.

Os testes rápidos, validados em clínica especializada, mostraram-se efetivos em situação de campo extremamente precária, fazendo com que a inacessibilidade, decorrente da desvantagem em que se encontrava o grupo indígena, em virtude de seu isolamento, fosse eliminada e as condições de real possibilidade de controle da sífilis nesta população fossem estabelecidas.

ARTIGO 4

Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil

Adele S Benzaken¹, Meritxell Sabidó², Enrique G Galban¹, Valderiza Pedroza¹, Felicien Vasquez¹, Adauto Araújo⁴, Rosanna W Peeling³, Philippe Mayaud²

Sexually Transmitted Infections, v. 84, p. 297-302, 2008



1 Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Brazil

2 London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

3 World Health Organization, Geneva, Switzerland

4 Escola Nacional de Saúde Pública/ENSP/FIOCRUZ, Manaus, Brazil

ABSTRACT

Objectives: To assess the performance, usefulness and cost of a rapid treponemal antibody assay (VisiTect Syphilis) to detect syphilis in high-risk populations.

Methods: STI clinic attenders in Manaus (Brazil) were screened for syphilis using the fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) test and a non-treponemal test (Venereal Diseases Research Laboratory [VDRL]), and for HIV. Fingerprick blood samples were tested with VisiTect Syphilis. The rapid test was evaluated against the reference FTA-ABS, and for its usefulness in detecting active syphilis (FTA-Abs and VDRL positive). Operational performance was assessed through providers' and patients' interviews. An economic evaluation was conducted from the provider's perspective.

Results: 510 patients (60% men) were enrolled, of whom 13 (2.5%) were HIV-1 seropositive. Syphilis prevalence (FTA-Abs) was 18%, and active syphilis prevalence was 7.5%. 11% (57/506) of samples were positive by VisiTect. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of VisiTect Syphilis were 57% (95% CI 45.8-66.7), 99% (95% CI: 97.0-99.6), 91% (95% CI 80.0-96.7) and 91% (95% CI 88.0-93.5), respectively. VisiTect Syphilis identified 79% (30/38) of active syphilis

cases. The cost per-case-of-syphilis was \$16.8 for VDRL, \$33.2 for low-cost and \$56.3 for high-cost VisiTect Syphilis; the cost per-case-of-active-syphilis was \$21.3, \$57.5 and \$97.6, respectively. Patients identified fingerprick pain and preference for venous blood collection as minor barriers to test use.

Conclusion: VisiTect Syphilis had low sensitivity in field use and was less costeffective than conventional VDRL. However, rapid and correct identification of a high proportion of active syphilis cases combined with operational characteristics suggest a role in high-risk populations.

Keywords: *Treponema pallidum*; syphilis; point of care (POC) diagnostics; high-risk groups; cost

INTRODUÇÃO

Sexually transmitted infections (STIs) remain a major public health problem in many countries.¹ Epidemiological studies have shown the important role of sex workers (SW) and the populations who interact with them, as “core” groups and “bridging” populations, respectively, in the epidemiology of STIs and HIV.^{2 3} STIs have proven to be among the most important modifiable risk factors of HIV transmission in these populations.^{2 4-8} Thus, efforts should focus on the rapid identification and management of treatable STIs.⁹ Screening programmes have been effective in reducing syphilis rates^{10 11} and could prove effective in reducing HIV transmission in high-risk groups.⁸ However, routine implementation may be hampered by operational and technical difficulties.^{12 13} These include the lack of a rapidly available result obtained from cheap, reliable *Treponema pallidum*-specific tests, which could be easily used under field conditions. The current specific diagnostic assays for syphilis (e.g. the fluorescent treponemal antibody absorbed [FTA-ABS] test and the *Treponema pallidum* haemagglutination or particle agglutination assays [TPHA, TPPA]) must be performed in the laboratory.¹⁴ They need at least 24-hour turnaround time from specimen collection to result, resulting in delayed treatment or low return rates.¹⁵ Furthermore, the interpretation of syphilis serological tests in populations where syphilis prevalence is high can be difficult.¹⁶ The alternative non-treponemal assays (e.g. the Venereal Diseases Research Laboratory [VDRL] or rapid plasma reagin [RPR] tests) identify cases of recent syphilis but are prone to false-positive reactions and still require basic equipment and refrigeration facilities.¹³

The answer may lie in rapid point-of-care (POC) treponemal tests in a dipstick or cassette format, which can be stored at room temperature, require no equipment and minimum training.¹⁷ These tests allow on-site screening and treatment, which may improve the effectiveness and coverage of control programmes. In previous laboratory-based evaluation studies, some of these tests have shown comparable performance to gold-standard treponemal assays.^{14 18} POC tests have been evaluated under field conditions¹⁹⁻²⁴ with some using whole blood from fingerprick specimens.^{19 21-24} Such minimally invasive tests can potentially be incorporated into screening programmes at community-based venues, at clinics lacking laboratory facilities and in outreach programmes for high-risk populations. Their evaluation is considered an STI research priority.¹⁴

The aims of this study were to evaluate, in an outreach clinic for high-risk populations in Brazil, the field performance of a rapid POC treponemal test using whole blood fingerprick specimens against the FTA-Abs assay as a gold standard; its usefulness and cost compared to the non-treponemal VDRL test; and its operational suitability from both the providers' and clients' perspectives.

METHODS

Study setting and populations

The Sexually Transmitted Diseases Diagnostic Initiative (SDI) of the World Health Organisation (WHO) has evaluated 6 rapid POC syphilis tests using stored sera at 8 laboratories around the world.¹⁴ Our study was part of the SDI's second phase of assessments, during which the best performing tests were evaluated in various populations and settings outside reference centres.

The study was conducted by the Fundação Alfredo da Matta (FUAM), which runs a reference outpatient hospital specialized in STI care in Manaus, Brazil, the largest city in the Amazon Region, and an outreach clinic offering sexual health services in the city harbour area, next to a large red-light district. Clinic staff were trained to perform the rapid POC test. The study was approved by the Ethics Review Committee of the WHO, and the Research Ethics Committees of FUAM and the London School of Hygiene & Tropical Medicine.

Study procedures

Between May and October 2006, consecutive unselected patients with no age restriction presenting at the FUAM harbour clinic who showed interest in being screened with the rapid POC VisiText Syphilis test (Omega Diagnostics, Alloa, Scotland) were invited to participate in the study. We included male and female sex workers (SW), SW clients, and other patients living and working in the area who accessed the clinic. A 'SW client' was defined as those men or women who reported having had sex with a male or female SW in the last 12 months.

Target populations were informed about the study aims during an advertising campaign and received further information about study procedures at the clinic.

Participation included the provision of informed signed consent to complete a short questionnaire and submission of a fingerprick sample. Participants completed a 10-minute interviewer-administered questionnaire, which included sections on socio-demographic indicators, substance abuse, sexual behaviour, sexual and reproductive health history, including history of syphilis testing and treatment, and presence of current STI symptoms.

A laboratory technician collected 20 μ L fingerprick capillary blood sample for on-site testing with VisiTect Syphilis test. Results were ready within 20 minutes. Tests were considered 'negative' if only one of the control lines on the cassette was visible, 'positive' if both lines were visible, and 'void' if no lines were visible, in which case another sample was collected and procedures repeated. In addition, an 8mL venous blood sample was drawn for syphilis and HIV serologies, which were performed at the FUAM reference laboratory. Participants with a positive POC test were treated immediately with one intramuscular injection of 2.4 MU benzathine penicillin.

Laboratory procedures

At the end of each clinic, venous blood samples were transferred to the FUAM laboratory. A laboratory technician, blind to the POC test results, tested sera using the FTA-Abs (WAMA Diagnostica, São Paulo, Brasil) and VDRL (Winer Laboratorios, Rosario, Argentina), and VDRL titres were determined. The reference standard test for syphilis was FTA-Abs. This widely used test was considered the most appropriate comparator since the rapid POC test was also *Treponema*-specific.²⁵ Active syphilis was defined as sera reactive with both FTA-Abs and VDRL, with high and low titre active syphilis defined based on VDRL titers \geq or $<1:8$, respectively. HIV-1 and -2 serum antibodies were detected by GENSCREEN HIV 1/2 v.2 ELISA (BIORAD, Rio-de-Janeiro, Brazil). Positive samples were confirmed by a second ELISA (GENSCREEN PLUS Ag/Ab, BIORAD, Rio-de-Janeiro, Brazil) and an indirect anti-HIV-1 immunofluorescent assay (Biomanguinhos, Rio-de-Janeiro, Brazil). Discrepant results were resolved by Western Blot (GLD HTLV BLOT 2.4, Genelabs Diagnostics, Singapore).

Evaluation of operational characteristics

To identify factors that might influence test acceptability and operational performance, both staff (10 clinical staff and 2 laboratory technicians) and participants attending the health facility for two consecutive weeks (n=60, 60% female) were interviewed. Questionnaires were administered to patients while they were waiting for their results. Information was gathered on financial, time, and other potential barriers to testing, and about the participants' acceptability of the test, their experience of discomfort, and their confidence in the results the test would provide.

Economic analysis

We compared the costs of screening and managing serological syphilis using the different tests. Incremental recurrent costs only were estimated, assuming all other costs would be equal. Costs of infrastructure, training and supervision were not included. Direct costs were labour, diagnostic supplies and drugs, which were estimated using the ingredients approach, in which the total quantity of goods and services used were estimated and multiplied by their respective unit prices.²⁶ Cost of labour was determined through an observational time allocation study and time units were multiplied by the relevant salary units of staff performing various tasks (clinician or laboratory technician). The costing exercise was conducted from the provider's perspective, considering FUAM as the sole provider. Financial and economic costs were the same because there were no donated goods or services. Costs of tests included the costs when procured by WHO at a discounted price, and when procured by the Brazilian Ministry of Health (MOH) for the year 2006, and converted into US dollars (\$) using the fixed exchange rate of 2.14 Reais per \$. All research-related costs were excluded. Costs of diagnostic inputs, as well as formulas for economic evaluation can be found in Table 3. Total testing costs were divided by the number of people tested (or-retested in the case of VisiText indeterminate results) to obtain the cost percase- identified by Test, and were divided by the number of relevant laboratoryconfirmed cases to obtain the cost per-case-of-syphilis (persons testing positive and being FTA-Abs positive) or per-active-case-of-syphilis (persons testing positive and being FTA-Abs and VDRL positive).

Statistical analysis

Data were analysed using Epi-Info 8.0 (CDC, Atlanta, GA). The performance characteristics (sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values) of the POC test against the gold standard (FTA-Abs) were calculated according to standard methods. Results were presented with their 95% confidence intervals (CI).

RESULTS

A total of 510 consenting patients attending the Manaus harbour STI clinic were included. The characteristics of study participants by patient group are shown in Table 1. The majority (304, 60%) were men. Male SWs were younger than male SW clients and other men, with a median difference of 18 and 16 years, respectively. Women across groups had similar ages. Education level was low especially among male and female SWs. Although a large majority (>70%) of non-SW male and female patients reported having permanent partners, large proportions (37-75%) also reported having casual partners in the previous year.

HIV-1 seroprevalence was 2.5% overall (2% in men, 3% in women). The results of serological markers of syphilis by test used and patient category is shown in Table 1. Treponemal antibody prevalence (FTA-Abs positive) was 18% overall (23% in women, 15% in men), highest in the SW populations and lowest in the other patients' category for both sexes. Prevalence of other serological markers followed similar trends.

Table 1. Population characteristics, Harbour STI Clinic, Manaus, Brazil

Variables	Women (N=206)			Men (N= 304)		
	Female Sex Workers (N=114)	Female SW Clients (N=4)	Other Women (N=88)	Male Sex Workers (N=3)	Male SW Clients (N=125)	Other Men (N=176)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Median age (IQR), years	29 (22-38)	26.5 (26-35)	31 (23-41)	25 (20-29)	43 (32-52)	40 (29-53)
Education						
Illiterate / Elementary School Not Completed	85 (75)	1 (25)	39 (44)	2 (67)	67 (64)	79 (45)
Elementary School Completed	11 (10)	0	12 (14)	0	9 (9)	10 (6)
High School Not Completed	8 (7)	1 (25)	6 (7)	1 (33)	11 (10)	15 (9)
High School Completed/University	9 (8)	2 (50)	30 (34)	0	16 (15)	71 (40)
No information	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)
Median age at first sex (IQR), Years	14.6 (10-27)	14.0 (13-23)	16.0 (10-24)	15.0 (8-20)	15.0 (9-22)	15.0 (7-30)
Sexual orientation						
Heterosexual	100 (88)	4 (100)	84 (95)	2 (67)	114 (91)	168 (95)
Homosexual	4 (3.5)	0	2 (1)	1 (33)	1 (1)	2 (1)
Bisexual	9 (8)	0	1 (1)	0	9 (7)	3 (2)
Refused / No answer	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	3 (2)
Permanent partner						
Yes	73 (64)	3 (75)	66 (75)	2 (67)	90 (72)	136 (77)
No	38 (33)	1 (25)	21 (24)	1 (33)	34 (27)	39 (22)
Refused / No answer	3 (3)	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)

Casual partner in the last 12 mo						
Yes	57 (50)	3 (75)	33 (37)	1 (33)	85 (68)	96 (55)
No	47 (41)	1 (25)	49 (56)	2 (66)	36 (29)	78 (44)
Refused / No answer	10 (9)	0	6 (7)	0	4 (3)	2 (1)
Contact with SW in last 12 mo						
Yes	3 (3)	4 (100)	0	0	82 (100)	0
No	111 (97)	0	56 (64)	1 (33)	0	148 (86)
Refused / No answer	0	0	32 (36)	2 (67)	0	24 (14)
Hiv-1 serology						
Positive	3 (3)	0	1 (1)	1 (33)	2 (2)	6 (4)
Negative	110 (97)	4 (100)	79 (99)	2 (67)	111 (98)	154 (96)
Status unknown	1	0	8	0	12	16
FTA-ABS						
Positive	34 (30)	1 (25)	12 (14)	1 (33)	16 (13)	28 (16)
Negative	79 (70)	3 (75)	76 (86)	2 (67)	107 (87)	147 (84)
Missing	1	0	0	0	2	1
VDRL						
Positive	18 (16)	0	4 (4.5)	0	5 (4)	13 (7)
Negative	96 (84)	4 (100)	84 (95.4)	3 (100)	120 (96)	163 (93)
VisiTec Syphilis						
Positive	22 (19)	0	6 (7)	1 (33)	8 (6)	13 (7)
Negative	90 (79)	4 (100)	80 (91)	2 (67)	110 (88)	157 (89)
Indeterminate	2 (2)	0	2 (2)	0	7 (6)	6 (3)

FTA-Abs, fluorescent treponemal antibody absorption test; IQR, interquartile range; SW, sex worker; VDRL, Venereal Diseases Research Laboratory test

Performance and costs of POC syphilis test

Four patients were excluded from subsequent analyses because of missing FTA-Abs result. We categorised syphilis serology according to the combined results of FTA-Abs and VDRL testing (Table 2). Overall, 23% (47/205) of women and 15% (45/304) of men had evidence of syphilis (FTA-Abs positive), with 10% (21/205) and 6% (17/304), respectively, having evidence of active syphilis (dually positive for FTA-Abs test and VDRL). Only 38% (8/21) of the women and 24% (4/17) of the men with active syphilis had a previous treatment for syphilis, which might have included penicillin injections.

After retesting of initially indeterminate results (n=17, 3.3%), 11% (57/506) of samples were positive by VisiTect Syphilis. The POC test detected 57% (52/92) of syphilis cases and 79% (30/38) of active syphilis cases. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of VisiTect Syphilis compared to FTA-Abs were 57% (95%CI 45.8-66.7), 99% (95%CI 97.0-99.6), 91% (95%CI 80.0-96.7) and 91% (95%CI 88.0- 93.5), respectively.

Table 2. Syphilis serological status by sex, VisiTect Syphilis result and reported syphilis treatment in Manaus, Brazil

Serological syphilis categories	Interpretation	Women (N=205)		Men (N=301)	
		n (% of women)	VisiTect positive (% of n)	n (% of men)	VisiTect positive (% of n)
FTA pos/VDRL pos (\geq 1:8)	High-titre active syphilis	5 (2.4)	4 (80.0)	1 (0.3)	0
FTA pos/VDRL pos (<1:8)	Low-titre active syphilis	16 (7.7)	14 (87.5)	16 (5.3)	12 (75.0)
FTA pos/VDRL neg	Old syphilis	26 (13.0)	8 (30.8)	28 (9.2)	14 (50.0)
FTA neg/VDRL pos	Biological false positive	0	0	1 (0.3)*	0
FTA neg/VDRL neg	No syphilis	158 (77.1)	4 (2.5)	255 (84.0)	1 (0.4)

FTA-Abs, fluorescent treponemal antibody absorption test; VDRL, Venereal Diseases Research Laboratory assay

* VDRL was \geq 1:8

Table 3 shows the costs of syphilis detection using the two available screening tests at various purchase costs for VisiTect Syphilis and for different definitions of syphilis

serostatus. The cost per-case-of-syphilis was \$16.8 for VDRL, \$33.2 for low-cost and \$56.3 for high-cost VisiTect Syphilis; whilst the cost per-case-of-active-syphilis was \$21.3, \$57.5 and \$97.6, respectively.

Table 3. Economic evaluation of syphilis serological testing using VisiTect Syphilis or VDRL in high-risk populations in Manaus, Brazil

	Low-cost VisiTect screening	High-cost VisiTect Screening	VDRL screening
Test cost (\$) (A)	0.9	3.2	0.06
Testing time cost (B)	2.4	2.4	1.2
Total test and testing cost (\$) (C)	3.3	5.6	1.26
Cost (\$) per person screened (D)	$3.3 \times 523 / 506$ =3.41	$5.6 \times 523 / 506$ =5.79	$1.26 \times 506 / 506$ =1.26
Cost (\$) per case identified by Test	$3.3 \times 523 / 57$ =30.3	$5.6 \times 523 / 57$ =51.4	$1.26 \times 506 / 39$ =16.3
Cost (\$) per case of syphilis (Test results confirmed by FTA-Abs)	$3.3 \times 523 / 52$ =33.2	$5.6 \times 523 / 52$ =56.3	$1.26 \times 506 / 38$ =16.8
Cost (\$) per case of active syphilis (Test results confirmed by FTA-Abs and VDRL)	$3.3 \times 523 / 30$ =57.5	$5.6 \times 523 / 30$ =97.6	$1.2 \times 506 / 30$ =21.3

Test cost (A) = unit price of purchasing tests

Low cost VisiTect Syphilis with WHO/SDI procurement (Peeling, personal communication)

High cost VisiTect Syphilis with MOH/STI/Brazil procurement (personal communication)

VDRL with FUAM procurement (personal communication)

Testing time cost (B) = (no. time units) x (cost per time-unit) [time-unit: monthly lab or clinic staff salary, expressed hourly, divided by 60 mins)

Testing cost (C) = unit price of purchasing Test + testing time cost

Cost per person screened (D) = testing cost of entire population + retesting cost of 'intermediate' = $C \times (N + n - \text{retest}) / N$

Cost per case identified by TEST = D divided by number of TEST-positive

Cost per case of syphilis = D divided by number of TEST-positive and FTA-positive

Cost per case of active syphilis = D divided by number of TEST-positive and FTA-positive and VDRL-positive

Operational characteristics

Clinic staff (n=12) found VisiTect Syphilis easy to use (75%) and to interpret (67%), although only half trusted its results. The most cited reason was the perceived inability of the test to differentiate between old and recent syphilis leading to over-treatment, particularly of patients who might repeatedly attend the clinic. Staff felt they needed to back-up their clinical decisions by incorporating the patient's syphilis testing or treatment history or add the results of other tests, such as the VDRL. Another reason was staff experience of frequent discordant results between VisiTect Syphilis and either the VDRL or the FTA-Abs assays.

Few of the 60 participants identified waiting time (7%), cost of transport (10%), opening hours (25%), or lack of trust in POC test results (3%) as obstacles for being tested for syphilis. Pain caused by fingerprick (57%) and preference for venous blood collection (38%) were identified as minor barriers to rapid POC test use.

DISCUSSION

Our field evaluation of the rapid POC VisiTect Syphilis showed a low sensitivity compared to FTA-Abs in populations at high-risk of syphilis in Manaus. This contrasts with excellent results obtained in previous laboratory-based evaluations¹⁵ and validation in reference STI clinic settings of this and similar assays.^{16 19 21 24} In the latter studies, rapid POC tests compared favourably with standard treponemal tests, with high specificities (>95%) and adequate sensitivities (range 64-100%), which were however lower when whole blood fingerprick samples were used rather than serum.²⁴ In our previous evaluation of VisiTect Syphilis against FTA-Abs at the FUAM reference STI clinic using whole blood, and at the FUAM laboratory using serum, we found that the POC test had high sensitivity (96.1%) and specificity (98.5%).²⁴ Such promising results have prompted large scale evaluation of POC tests in alternative settings, and, if confirmed, may lead to the recommendation of their use in syphilis control programmes.¹⁷ It is possible that more adverse field conditions (greater variability in temperature and humidity) might affect the test performance, although it is claimed not to require refrigeration. As in other studies,^{19 21} the POC test was found operationally suitable, but it was less cost-effective than conventional VDRL to identify patients who needed to receive syphilis treatment. Whatever the definition of syphilis case that was adopted, VisiTect Syphilis appeared at least twice as expensive as VDRL.

One of the major drawbacks of all *Treponema*-specific tests, including current POC tests, is their inherent inability to distinguish between old, already treated, and active syphilis cases. The persistence of test reactivity is a problem for high-risk populations such as sex workers who would attend STI clinics regularly and would either need to be treated every time, or only receive treatment the first time with no possibility to detect new infections. In such instances, the use of a non-treponemal test such as the VDRL is recommended, but this would make use of POC tests for syphilis less relevant and not cost-effective. POC tests for syphilis are better suited for populations who are only seen infrequently or who are difficult to access. In the case of high-risk populations, the POC tests may be used in outreach programmes, e.g. with streetbased sex workers, and possibly their clients. In our study, the high proportion of participants who had never tested for syphilis suggests that they have difficulty in accessing services, and use of the rapid treponemal test until they become positive would increase the effectiveness of syphilis control in these populations. In contrast, POC tests for syphilis appear more useful in prenatal populations in resourceconstrained settings, where access to screening is a major barrier and the benefits of preventing serious sequelae clearly outweighs the risks and costs of over-treatment.

Interestingly, VisiTect Syphilis identified a high proportion of active syphilis cases in this high-risk population. By avoiding delays in treatment and reducing losses to followup, 27 this may provide considerable epidemiological advantages in hard-to-reach populations, in whom high syphilis rates and lack of access to services may increase the risk of acquisition of HIV or onward transmission of both syphilis and HIV.⁸

Questions remain on the usefulness and frequency of screening using rapid treponemal tests in high-risk populations, either alone or in combination with nontreponemal tests. There is also a lack of evidence regarding the performance of the tests depending on HIV serostatus. Because of the small numbers of HIV-infected individuals, we were not able to verify this in our study. Other studies have found that the performance of herpes serological assays may vary in high or low HIV prevalence settings.²⁸ Further studies are required to elucidate this hypothesis for syphilis POC tests, as this would impact on their practical use in high HIV prevalence settings.

In conclusion, the performance and cost-effectiveness of rapid POC treponemal tests may differ according to the epidemiological setting. Further operational research is needed to assess the usefulness and impact of these tests in high-risk groups. The development of tests that would detect cases of active syphilis with similar operational characteristics would help increase the effectiveness of syphilis screening programmes in all populations.

Key messages:

- VisiTect Syphilis had a low sensitivity in field use
- Under field conditions, its cost-effectiveness might not surpass that of cheaper conventional tests in high-risk populations who can be screened regularly.
- Rapid and correct identification of a high proportion of active syphilis cases combined with favourable operational characteristics support a role in high-risk populations.

Authors' contribution: ABS designed and supervised the overall study; MS designed and supervised the operational component of the study, conducted analyses and wrote the initial draft of the manuscript; EGG, AA, VP, FV conducted data analysis; RWP and PM were involved in study design, data interpretation and manuscript preparation. All authors revised and approved of the final contents of the manuscripts.

The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd to permit this article (if accepted) to be published in STI and any other BMJ PGL products and sub-licences such use and exploit all subsidiary rights, as set out in our licence <http://sti.bmjournals.com/ifora/licence.pdf>.

Acknowledgements: The authors thank the STI clinic and laboratory staff from the Fundação Alfredo da Matta (FUAM) for their technical assistance, and patients who volunteered to be study participants.

Conflict of interest: none declared.

Financial support: The study was supported by a grant from the UNICEF/UNDP/World Bank World Health Organisation (WHO) Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. *WHO/HIV_AIDS/2001.02*. WHO. Geneva, 2001.
2. Plummer FA, Nagelkerke NJ, Moses S, Ndinya-Achola JO, Bwayo J, Ngugi E. The importance of core groups in the epidemiology and control of HIV-1 infection. *Aids* 1991;5 Suppl 1:S169-76.
3. Lowndes CM, Alary M, Meda H, Gnintoungbe CA, Mukenge-Tshibaka L, Adjovi C, et al. Role of core and bridging groups in the transmission dynamics of HIV and STIs in Cotonou, Benin, West Africa. *Sex Transm Infect* 2002;78 (Suppl 1):i69-77.
4. Alary M, Mukenge-Tshibaka L, Bernier F, Geraldo N, Lowndes CM, Meda H, et al. Decline in the prevalence of HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Cotonou, Benin, 1993-1999. *AIDS* 2002;16(3):463-70.
5. Laga M, Alary M, Nzila N, Manoka AT, Tuliza M, Behets F, et al. Condom promotion, sexually transmitted diseases treatment, and declining incidence of HIV-1 infection in female Zairian sex workers. *Lancet* 1994;344(8917):246-8.
6. Lowndes CM, Alary M, Gnintoungbe CA, Bedard E, Mukenge L, Geraldo N, et al. Management of sexually transmitted diseases and HIV prevention in men at high risk: targeting clients and non-paying sexual partners of female sex workers in Benin. *Aids* 2000;14(16):2523-34.
7. Steen R, Vuylsteke B, DeCoito T, Ralepeli S, Fehler G, Conley J, et al. Evidence of declining STD prevalence in a South African mining community following a core-group intervention. *Sex Transm Dis* 2000;27(1):1-8.
8. Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Rompalo AM, Ghate MV, Godbole SV, et al. High rates of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India. *Sex Transm Infect* 2006;82(2):121-6.
9. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect* 2006;82 Suppl 5:v1-6.
10. Rotchford K, Lombard C, Zuma K, Wilkinson D. Impact on perinatal mortality of missed opportunities to treat maternal syphilis in rural South Africa: baseline results from a clinic randomized controlled trial. *Trop Med Int Health* 2000;5(11):800-4.
11. Temmerman M, Fonck K, Bashir F, Inion I, Ndinya-Achola JO, Bwayo J, et al. Declining syphilis prevalence in pregnant women in Nairobi since 1995: another success story in the STD field? *Int J STD AIDS* 1999;10(6):405-8.

12. Oliff M, Mayaud P, Brugha R, Semakafu AM. Integrating reproductive health services in a reforming health sector: the case of Tanzania. *Reprod Health Matters* 2003;11(21):37-48.
13. Watson-Jones D, Oliff M, Terris-Prestholt F, Changalucha J, Gumodoka B, Mayaud P, et al. Antenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa: lessons learned from Tanzania. *Trop Med Int Health* 2005;10(9):934-43.
14. World Health Organisation. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (WHO/TDR). Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics. Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI) Report: Diagnostics Evaluation Series No.1, 2003. www.who.int/std_diagnostics.
15. Fonn S. A blood-result turn-around time survey to improve congenital syphilis prevention in a rural area. *S Afr Med J* 1996;86(1):67-71.
16. Dorigo-Zetsma JW, Belewu D, Meless H, Sanders E, Coutinho RA, Schaap A, et al. Performance of routine syphilis serology in the Ethiopian cohort on HIV/AIDS. *Sex Transm Infect* 2004;80(2):96-9.
17. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* 2004;82(6):439-46.
18. Sato NS, de Melo CS, Zerbini LC, Silveira EP, Fagundes LJ, Ueda M. Assessment of the rapid test based on an immunochromatography technique for detecting anti- *Treponema pallidum* antibodies. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45(6):319-22.
19. Siedner M, Zapitz V, Ishida M, De La Roca R, Klausner JD. Performance of rapid syphilis tests in venous and fingerstick whole blood specimens. *Sex Transm Dis* 2004;31(9):557-60.
20. West B, Walraven G, Morison L, Brouwers J, Bailey R. Performance of the rapid plasma reagin and the rapid syphilis screening tests in the diagnosis of syphilis in field conditions in rural Africa. *Sex Transm Infect* 2002;78(4):282-5.
21. Montoya PJ, Lukehart SA, Brentlinger PE, Blanco AJ, Floriano F, Sairosse J, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bull World Health Organ* 2006;84(2):97-104.
22. Campos PE, Buffardi AL, Chiappe M, Buendia C, Garcia PJ, Carcamo CP, et al. Utility of the Determine Syphilis TP rapid test in commercial sex venues in Peru. *Sex Transm Infect* 2006;82 Suppl 5:v22-5.

23. Tinajeros F, Grossman D, Richmond K, Steele M, Garcia SG, Zegarra L, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care syphilis test when used among pregnant women in Bolivia. *Sex Transm Infect* 2006;82 Suppl 5:v17-21.
24. Mabey D, Peeling RW, Ballard R, Benzaken AS, Galban E, Chagalucha J, et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sex Transm Infect* 2006;82(Suppl 5):v13-6.
25. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):187-209.
26. Kumaranayake L, Watts C. Economic costs of HIV/AIDS prevention activities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2000;14(Suppl 3):S239-S52.
27. Vickerman P, Watts C, Alary M, Mabey D, Peeling RW. Sensitivity requirements for the point of care diagnosis of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women. *Sex Transm Infect* 2003;79(5):363-7.
28. van Dyck E, Buve A, Weiss HA, Glynn JR, Brown DW, De Deken B, et al. Performance of commercially available enzyme immunoassays for detection of antibodies against herpes simplex virus type 2 in African populations. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):2961-5.

ARTIGO 5

Teste rápido para o controle da sífilis congênita em área fronteiriça da região amazônica, Brasil

Rapid test for congenital syphilis control in Amazon region border, Brazil

Benzaken, AS; Galban, EG ; Pedrosa, VL; Araújo, A

Submetido **Cadernos de Saúde Pública** no edital do Ministério da Saúde

Resumo

A impossibilidade do uso de testes convencionais para o diagnóstico de sífilis em lugares que carecem de facilidades logísticas para sua execução pode ser solucionada com o uso dos testes rápidos. Para responder a este questionamento foi realizado estudo de corte transversal que incluiu 712 gestantes da região do Alto Solimões com o objetivo de avaliar o comportamento de teste rápido para sífilis comparado com o padrão ouro e estudar as características operacionais e de aceitabilidade, pelos pacientes e provedores. A prevalência com testes rápidos e FTA-Abs foi de 2,2%, superior a do VDRL (1,6%). Todas as gestantes aceitaram esperar os 30 minutos necessários para obter o resultado do teste rápido, o que permitiu o tratamento das positivas. Os provedores consideraram fácil a realização e interpretação do teste. O emprego de testes rápidos em lugares de difícil acesso e escassos recursos de laboratório pode ter um papel importante no controle da sífilis congênita. As gestantes e os provedores de saúde mostraram boa aceitação ao teste rápido.

Palavras Chaves: Sífilis, Sífilis congênita e teste rápido.

Abstract

To diagnose Syphilis with conventional tests in places lacking appropriate infrastructure is a challenge. A solution is the use of Syphilis Rapid Point-of-Care Tests (RT). The present cross-sectional study with 712 pregnant women of the Alto Solimões region evaluated Syphilis RT versus the golden standard (FTA-Abs,VDRL) and assessed practicability and acceptability of Syphilis RT from the patient's and health provider's perspective. The prevalence measured with RT and FTA-Abs was 2,2%, higher than with VDRL (1.6%). All women accepted to wait the required 30min to get the RT result and if seropositive to receive the treatment right after. Health providers considered RT user-friendly and the results easy to interpret. RT could play an important role in the control of Congenital Syphilis in places of difficult access and lack of adequate infrastructure. Acceptability of RT is high, from patient's as well as from health provider's side.

Key words: Syphilis, Congenital Syphilis, Rapid Test

Introdução

O controle da sífilis congênita continua representando um desafio para muitos países, incluindo o Brasil. Ocupa lugar na lista mundial de doenças prioritárias e seu nível de controle pode ser considerado em situação mais deficitária do que o da transmissão vertical do HIV (Peeling¹, Mabey², Saraceni³ e Matida⁴).

As altas prevalências de sífilis materna que ainda existem em muitos países em desenvolvimento e a ausência de medidas de controle efetiva, contribuem para a morbimortalidade peri-natal mundial por sífilis congênita (Vickerman⁵ e Peeling⁶).

No Brasil, o documento denominado “Diretrizes para o controle da sífilis congênita”, publicado, pelo Ministério da Saúde no ano de 2005, reconhece que *“estudos de representatividade nacional estimam uma prevalência em gestantes de 1,6% da infecção, em 2004, representando cerca de 50 mil parturientes com sífilis ativa e uma estimativa de 15 mil crianças nascendo com sífilis congênita para aquele ano em média. Desde 1986, a sífilis congênita é de notificação compulsória. Entretanto, embora a sub-notificação tenha sido a regra, entre os anos de 1998 e 2004 foram notificados 24.448 casos da doença. Em 2003 observou-se uma mortalidade de 2,7 óbitos por 100 mil, em menores de 1 ano, demonstrando ainda um insuficiente controle do agravo em todo o território nacional”* (Ministério da Saúde Brasil⁷).

No Brasil em 2007 foram notificadas 6.143 gestantes com sífilis, para uma taxa de 2,1 por 1.000 nascidos vivos (NV); 5.301 casos de sífilis congênita (taxa 1,8 por 1.000 NV) e 71 óbitos por esta causa e uma taxa de 2,4 por 10⁵ NV (Ministério da Saúde Brasil⁸). Para a região Norte (Ministério da Saúde Brasil⁹). do país se estimava, para o mesmo ano, uma taxa de sífilis congênita ainda maior de 4,5 por 1.000 NV o que indica que o problema da sífilis congênita no Brasil continua sendo um sério problema de saúde pública.

É reconhecido que a implementação de programas de rastreio para mulheres grávidas durante o pré-natal, com rotina de exames laboratoriais que permitam identificar a presença da infecção pelo *Treponema pallidum*, seguido de tratamento imediato e adequado, conduz de maneira custo-efetiva a redução da sífilis congênita (OMS¹⁰). Como a imensa maioria das pessoas infectadas com *T.pallidum*, incluindo as mulheres grávidas, não apresentam sinais ou sintomas, é necessário que os programas nacionais disponham de testes que permitam sua identificação nesta fase de latência.

O diagnóstico da sífilis, nestas circunstâncias, usualmente, está baseado em testes não treponêmicos. Na maioria dos países, as atividades de rastreio da sífilis são realizadas empregando-se testes não treponêmicos como o VDRL/Venereal Disease Research Laboratory (Portnoy¹¹) ou o RPR/Rapid Plasma Reagin (Harris¹²)

Os testes não treponêmicos positivos podem ser posteriormente confirmados com utilização de alguns testes que detectam anticorpos contra *Treponema pallidum* (testes treponêmicos), tais como *T.pallidum* hemagglutination assay (TPHA) e Fluorescent Antibody Absorbed Test (FTA-Abs) entre outras.

A realização de qualquer um destes testes requer um mínimo de infra-estrutura de laboratório, energia elétrica e profissionais capacitados. Algumas delas precisam, adicionalmente, disponibilidade da cadeia de frio para conservação e armazenamento das amostras, recursos que, no geral, não estão disponíveis em zonas de difícil acesso em muitas partes do mundo. Sua utilidade operacional também é reduzida em lugares ou instituições, que mesmo tendo infra-estrutura de laboratório adequada, atendem muitas pessoas com pouca probabilidade de retornar para buscar o resultado do teste ou na identificação de mulheres infectadas entre as que chegam nas maternidades em pleno trabalho de parto sem informação de seu status sorológico para sífilis. Nestas circunstâncias, outro grupo de exames de diagnóstico denominados testes rápidos podem ter um papel importante para a identificação de casos de sífilis e controle da doença.

Os denominados testes rápidos para sífilis são exames sensíveis, fáceis de interpretar, que se realizam habitualmente mediante uma punção digital no próprio lugar onde está ocorrendo a consulta, e pode ser realizado por pessoas com capacitação mínima, oferecendo resultados confiáveis em menos de 30 minutos, o que permite administrar tratamento imediato se necessário. Por estas características, os testes podem ser utilizados em qualquer contexto da assistência sanitária.

Existem na atualidade mais de 20 testes rápidos para sífilis disponíveis no mercado, quase todos de tipo treponêmicos (ainda está se trabalhando no desenvolvimento de testes não treponêmicos), a maioria são apresentados em formato de tira reativa ou cassete (Mabey¹³), e numerosas avaliações destes testes vêm sendo realizadas há vários anos e em muitos países (Benzaken^{14, 15}, Sabido¹⁶, Dias¹⁷, Campos¹⁸, West¹⁹).

O objetivo do presente estudo foi conhecer o comportamento operacional e a aceitabilidade, por parte dos pacientes e profissionais de saúde, a um teste rápido (Visitect®, Omega Diagnostics, UK) para rastreio de sífilis em população de baixa prevalência. Foram escolhidas unidades de atenção primária de saúde com o mínimo de facilidades de recursos

humanos e tecnológicos, numa área remota da Amazônia, com vistas a fortalecer o controle da sífilis materna e consequentemente da sífilis congênita.

Métodos

Estudo de corte transversal que incluiu um total de 712 mulheres grávidas, residentes na região do Alto Solimões, que compreende extensa área da tríplice fronteira entre Brasil, Colômbia e Peru, localizada geograficamente em pleno coração da Amazônia Internacional. Dada à existência de livre fluxo de pessoas nesta região de tríplice fronteira, foi permitida a inclusão no estudo de voluntárias das três nacionalidades, mas o número de brasileiras foi maior.

A região do Alto Solimões, no momento do estudo, tinha 83.349 habitantes, onde 47,8% era população feminina. A população sexualmente ativa foi estimada em 24.630 pessoas, a de mulheres grávidas em 2.830 e os nascimentos em 2.358. O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se o Software EpiTable do Epiinfo 6.1, considerando uma população de 3.300 gestantes, prevalência de 2,4%, erro amostral de 1% e nível de confiança 95%, estimou-se o tamanho mínimo suficiente de gestantes para o estudo era de 708 voluntárias. Foram incluídas no estudo gestantes atendidas consecutivamente, nos 13 centros de saúde da região do Alto Solimões, entre os meses de agosto e novembro do ano 2006. A incorporação continuou até completar o tamanho da amostra inicialmente previsto. Foram tomadas amostras do dedo por punctura com lanceta para o teste rápido (Visitect ®, Omega Diagnostics,UK) de todas as voluntárias e sangue venoso para VDRL e FTA-Abs. Registramos que não foi interesse nosso, o emprego do teste “VisiTec Omega” como referencia ou representante dos testes rápidos para o diagnostico de sífilis, simplesmente foi o teste que tínhamos a nossa disposição na época para realizar os estudos, que pretendem estudar o papel de uma nova geração de testes para diagnostico de sífilis e não o produto específico de um determinado fabricante.

Os testes rápidos foram realizados “in loco” pelos profissionais responsáveis pelo atendimento nos próprios centros de saúde e as amostras de soro para determinação do VDRL e FTA-Abs foram enviadas para o laboratório da Fundação Alfredo da Matta, na cidade de Manaus, capital do Estado do Amazonas distante 1.100 Km da área de estudo.

Todas as mulheres grávidas foram entrevistadas e aplicou-se questionário coletando informações sócio-demográficas, da vida sexual e antecedente de sífilis ou lesões genitais no

passado. Foi elaborado banco de dados com o Software Epiinfo versão 3.5.1 para Windows onde também foram incluídos os resultados dos testes rápidos realizados.

Para a avaliação dos fatores de riscos associados à infecção por *T.pallidum* foi utilizado o Odds Ratio (OR) mediante análise univariada com cada uma das variáveis independentes incluídas no questionário e a variável de resposta (dependente) empregando o teste de análise de independência de X^2 (Qui quadrado) com o módulo EpiTable do pacote estatístico Epiinfo 6.04 do CDC e OMS.

Para descartar variáveis de confusão, entre aquelas que foram identificadas como preditoras na análise univariada, realizou-se também análise multivariada por regressão logística binária utilizando-se o pacote estatístico Minitab 14 Statical Software e a validação do comportamento do teste rápido, executado por pessoal recém treinado e em condições de campo, comparado com amostras de sangue venoso utilizando os testes de VDRL e FTA-Abs.

Resultados

Foram incluídas no estudo 712 mulheres grávidas nas quais foram realizadas testes rápido, VDRL e FTA-Abs, delas 644 brasileiras (90,0%); 38 colombianas (5,3%) e 30 peruanas (4,2%). A distribuição das voluntárias segundo país de origem é mostrada na Tabela 1, correspondendo ao município de Tabatinga, 65,7% do total. A média de idade das gestantes foi de 24,3 anos com valores extremos entre 13 e 49 anos. A mediana foi 23 anos e a moda 17 anos. Do total, 28,7% eram adolescentes menores de 20 anos. A média de idade gestacional na região, no momento do exame, foi de 22,4 semanas. Para as brasileiras de 22,2 semanas, peruanas 24,2 semanas e para as colombianas 24,6 semanas (ANOVA $p=0,182$). Nenhuma das participantes tinha o ensino médio; 13% não conseguiram completar a 4ª série do ensino fundamental e 73 mulheres (10,3%) eram analfabetas. O percentual de analfabetas do Brasil (10,0%) foi maior que o das peruanas (3,3%) e colombianas (5,4%) as diferenças não foram estatisticamente significativas (X^2 para diferentes proporções $p=0,24$).

A média de idade da primeira relação sexual foi de 15,1 anos para o total, e não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar as gestantes dos três países (ANOVA, $p = 0,39$), sendo 15,1 anos para as brasileiras, 15,3 as peruanas e 15,5 as colombianas. Do total, 22,1% referiram terem tido parceiro eventual no último ano prévio à entrevista, peruanas (31,0%), brasileiras (22,2%) e colombianas (13,2%) ($p=0,21$) e só 4 gestantes brasileiras (0,6%) referiram sífilis no passado (Tabela 2).

A soropositividade da população estudada segundo os testes diagnósticos empregados se comportou seguinte maneira: Teste Rápido (Visitect ®, Omega Diagnostics,UK) 2,2% (16/712); VDRL 1,6% (11/707) e FTA-Abs 2,2% (16/712) descritos na Tabela 3. A prevalência obtida com cada um dos testes, países e grupos de idades é mostrada na Tabela 4. A positividade das peruanas (3,3%) foi a maior, seguida pelas colombianas (2,6%) e brasileiras 2,2%. Nenhuma das menores de 20 anos, dos três países teve resultado positivo em qualquer dos testes, e também nenhuma das gestantes de Colômbia ou Peru foram positivas no teste de VDRL. Das 11 brasileiras positivas ao VDRL, só uma mostrou positividade em diluição igual ou maior de 1/8 e no grupo das gestantes do Brasil se observa maior positividade nas maiores de 25 anos nos três testes empregados.

A positividade segundo semanas de gestação mostrou que 60% das gestantes positivas ao teste rápido se encontravam no primeiro ou segundo trimestre da gestação. A situação específica para as gestantes do lado brasileiro evidencia que 46% das positivas já se encontravam no terceiro trimestre no momento em que foram identificadas como infectadas pelo *T. pallidum*. A realização do estudo teve uma utilidade adicional de poder prevenir pelo menos seis possíveis e iminentes casos de sífilis congênita.

Uma das 16 grávidas, brasileira, identificada positiva pelo teste rápido, tinha antecedente de sífilis no passado, o que provavelmente se tratava de cicatriz sorológica e não uma infecção recente. Se for assim, a taxa real de prevalência identificada por este teste seria de 2,1% para a região e de 2,0% para a parte brasileira.

A análise univariada realizada para comprovar a independência das variáveis estudadas na infecção pelo *T. pallidum* nas gestantes incluídas na amostra, identificou que as maiores de 20 anos têm risco maior (OR=indefinido; p=0,005) e que ter parceiro eventual é também um fator associado [OR=3,18(1,02-9,84);p=0,03]. O modelo empregado para a análise multivariada por regressão logística binária, só identificou como fator associado para a infecção por *T. pallidum* nas gestantes do Alto Solimões, ter pelo menos um parceiro eventual no último ano [OR=3,81(1,28-11,31)p=0,02].

A Tabela 5 demonstra o comportamento da validação do teste rápido neste trabalho de campo, utilizando o teste FTA-Abs como “padrão ouro”. A sensibilidade estimada foi de 62,5% ; especificidade de 99,1%, o VPP=62,5% e o VPN=99,1%.

A exatidão da prova (probabilidade de que o teste rápido classifique corretamente as pessoas estudadas) foi de 98,3% com um OR diagnostico de 191,67 que indica que o teste tem certa utilidade prática nas condições em que foi empregada.

Todas as gestantes concordaram em esperar os 30 minutos que em média demora a realização do teste rápido para poder obter seu resultado e as positivas receberam de imediato a primeira dose de tratamento com Penicilina Benzatina. Do total 38% disse que podiam esperar uma hora e 7,4% até 1 hora e meia.

Discussão

A taxa de prevalência de sífilis em gestantes na região do Alto Solimões identificada com o uso do teste rápido “Visitect®, Omega Diagnostics,UK” foi de 2,2%. Este resultado é consistente com o de outra investigação de corte seccional realizada na mesma área geográfica no ano 2004, na qual se estudou outra amostra das gestantes que buscaram a consulta pré-natal, e onde se utilizou para o diagnóstico os testes de VDRL e FTA-Abs, a prevalência neste estudo foi de 2,4%(Benzaken²⁰), praticamente a mesma estimada no estudo atual

Na primeira investigação as determinações foram realizadas unicamente por pessoal de laboratório e no estudo atual o teste rápido foi realizado diretamente pelos profissionais que realizavam as consultas no pré-natal, capacitados sobre o uso do teste rápido apenas alguns dias antes do início do estudo.

No primeiro estudo foi impossível o tratamento imediato de 100% das gestantes positivas, pois várias não retornaram para buscar o resultado, no estudo atual todas as voluntárias aceitaram esperar o tempo necessário para obter o resultado do teste, o que permitiu que 100% das que tiveram resultado positivo recebessem pelo menos a primeira dose do tratamento antes de retornar as suas casas.

Nesta pesquisa se confirmaram algumas das principais vantagens associadas aos testes rápidos como: possibilidade de ser realizado em lugares de muito difícil acesso, não requerer facilidades de laboratório, capacitação rápida e confiável do pessoal que executa, produção de resultados em menos de 30 minutos e aceitação tanto por parte dos pacientes como dos profissionais de saúde.

Em comparação com FTA-Abs o teste rápido demonstrou elevada especificidade, superior a 98% e sensibilidade baixa de 62% porém, com um intervalo de confiança que pode alcançar um valor máximo de 81%.

A exatidão do teste rápido empregado, ou seja, a probabilidade de que ele classifique corretamente as pessoas estudadas, alcança valores elevados quando comparado com FTA-Abs quanto com o VDRL, porém o índice de Youden demonstra que sua qualidade como teste

é do tipo intermediário. Estes valores devem ser vistos com cautela devido ao número de positivos identificados pelo padrão ouro ter sido muito pequeno.

Apesar dos resultados do estudo de validação em pessoas que procuraram atenção em clínica de DST (Benzaken¹⁴) onde o teste “Visitect ®, Omega Diagnostics,UK” mostrou uma alta sensibilidade (96,1%), estudos posteriores (Benzaken¹⁵ e Sabido¹⁶), incluindo este trabalho, realizados em condições de campo, mostra que o valor da sensibilidade nestas novas situações é realmente mais baixo (flutuaram entre 56,5% e 62%), no entanto outros testes rápidos disponíveis no mercado (Van Dommelen²¹ e Gianino²²), mostraram valores de sensibilidade superiores a 90%, razão pela qual a OMS recomenda a realização de controle de qualidade dos produtos comercializados pelos países.

Conclusão

As gestantes demonstraram uma boa aceitação ao teste rápido e disponibilidade para esperar o resultado e os profissionais de saúde dominaram rapidamente o manejo adequado de sua técnica, pelo que considera-se que o emprego de testes rápidos em entornos sanitários de difícil acesso e limitado recursos de laboratório, pode ter um papel muito importante no controle da sífilis congênita em nosso país.

Financiamento

Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative of the UNICEF/UNDP World Bank World Health Organization (WHO) Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)

Referências Bibliográficas

01. Peeling, RW; Mabey, D; Fitzgerald; Watson-Jones, D. Avoiding HIV and Dying of Syphilis. *Lancet* 2004; 364:1561-1563.
02. Mabey, D; Peeling, RW; Ustianowski, A; Perkins, MD. Diagnosis for the Developing World. *Nature Reviews Microbiology* 2004; 2:231-240.
03. Saraceni, V; Leal, MC. Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação da sífilis congênita na redução da morbi-mortalidade perinatal. Município do Rio de Janeiro, 1999-2000. *Cadernos de Saúde Pública* 2003; 19:1341-1349.
04. Matida, LH; Gianna, MC; Gonçalves, A.; Tayra, Â.; Succì, RCM Transmissão vertical do HIV e da sífilis: avanços no controle do HIV e descompasso no controle da sífilis congênita. In: *Revista Brasileira de Epidemiologia - meio eletrônico - VI Congresso Brasileiro de Epidemiologia; 2004; Recife, Brasil. Rio de Janeiro: Abrasco; 2004*
05. Vickerman P, Peeling RW, Terris-Prestholt F, Chagalucha J, Mabey D, Watson-Jones D et al. Modeling the cost-effectiveness of introducing rapid syphilis test into an antenatal syphilis screening programme in Mwanza, Tanzania. [Sex Transm Infect.](#) 2006 Dec;82 Suppl 5:v38-43
06. Peeling RW. Ye H Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis an overview. *Bull World Health Organ* 2004 Vol 82. No. 6
07. Ministério de Saúde. Brasil. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita Série Manuais nº 62 . Brasília 2005
08. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa nacional de DST/Aids Boletim Epidemiológico AIDS/DST 2008, ano 5 No. 1
09. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa nacional de DST/Aids . Plano Operacional para redução da Transmissão vertical do HIV e da sífilis 2007
10. Organización Mundial de la Salud. El Uso de Pruebas rápidas para sífilis. 2007
11. Portnoy JH, Berewere , Harris A. Rapid Plasma regain card test for syphilis and other treponematoses. *Public Health Rep* 1962, 77:645-652
12. Harris A, Rosemberg A, Riedel LM. A microfloculation test for syphilis using cardiolipin antigen: preliminary report. *J Vener Dis* 1946,27:159-172
13. Mabey D, Peeling R W, Ballard R, Benzaken A S, Galbán E, Chagalucha J, et al Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sexually Transmitted Infections* 2006;82(Supplement 5):v13-v16.

14. Benzaken AS, Galban E, Sardinha JCG, Catarino J, Peeling R. Rapid test for diagnosing syphilis: validation in a STD clinic in the Amazon Region, Brazil. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2007;23(3):S456-S464
15. Benzaken AS, Sabido M, Galban E, Pedroza V, Vazquez F, Araujo A, Peeling RW, Mayaud P. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil. *Sex Transm Infect* 2008;84:297-302 *Sexually Transmitted Infections* 2006;82(Supplement 5):v13-v16
16. Sabido M, Benzaken AS, Abdrade EJ, Mayoud P. Rapid Point-of-care Diagnostic Test for Syphilis in High-Risk populations, Manaus, Brasil. *Emerging Infectious Diseases* 2009;15(4):647-649
17. Diaz T, Bonecini MG, Ingebourg G, Carvalho S, Valls R, Markowitz LE. Evaluation of the Determine Rapid Syphilis TP Assay Using Sera. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2004:98-101
18. Campos PE, Buffardi AL, Chiappe M, Garcia PJ, Carcamo CP, Garnett G et al Utility of the Determine Syphilis rapid test in commercial sex venues in Peru. [Sex Transm Infect.](#) 2006 Dec;82 Suppl 5:v22-5.
19. West B, Walraven G, Morison L, Brouwers J, Bailey R. Performance of the rapid plasma regain and the rapid syphilis screening test in the diagnosis of syphilis in field conditions in rural Africa. *Sex Transm Infect* 2002;78:282-285
20. Benzaken AS; Galbán EG; Rodrigues AO; Mora C; Sanchez MS; Madre Fronteriza: estudo conjunto de prevalência de sífilis, trichomoníase e HIV em gestantes da tríplice fronteira do Alto Rio Solimões [DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis](#), Vol.16, no.3 (2004) p.15-23s.
21. Van Dommelen L, Smismans A, Goossens VJ, Damoiseaux J, Bruggeman CA, van Tiel FH et al. Evaluation of a rapid one-step immunochromatographic test and two immunoenzymatic assays for the detection of anti-Treponema pallidum antibodies. *Sex Trans Infect* 2008;84(4):292-6
22. Gianino MM, Dal Conte I, Sciole K, Galzerano M, Castelli L, Zerbi R, et AL. Performance and cost of a rapid syphilis test in an urban population at high risk for sexually transmitted infections. *J Prev Hyg* 2007;48(4):118-22

Tabela 1

Numero de grávidas incluídas no estudo segundo países de origem

PAIS	ESTUDADAS	%
Brasil	644	90,4
Peru	30	4,2
Colômbia	38	5,3
Alto Solimões	712	100,0

Tabela 2

Comportamento de algumas variáveis epidemiológicas e sócio-demográficas em gestantes do Alto Solimões segundo países de origem

VARIÁVEL	BRASIL	PERU	COLOMBIA	REGIÃO
Idade média Gestantes(anos)	24,2	24,9	24,1	24,2
Adolescentes (<20anos)	28,1	33,3	34,2	28,7
Idade média 1ª relação sexual	15,1	15,3	15,5	15,1
Idade média Gestacional (sem)	22,2	24,2	24,6	22,4
% Analfabetismo	10,9	3,3	5,4	10,3
% Menos 5ª serie Escolar	86,8	96,6	91,2	87,5
% Parceiros eventuais	22,2	31,0	13,2	22,1
Antecedentes de Sífilis	4	-	-	4

Tabela 3

Testes diagnósticos empregados e positividade segundo países de origem. Região do Alto Solimões. 2006

País (Município)	Teste Rápido +	VDRL+	FTA-Abs+
	n (%)	n (%)	n (%)
Brasil (Atalaia do Norte)	0/48 (0,0)	0/46 (0,0)	1/48 (2,1)
Brasil (Benjamin Constant)	1/128 (0,8)	2/128 (1,6)	2/128 (1,6)
Brasil (Tabatinga)	13/468 (2,8)	9/468 (1,9)	11/468 (2,4)
Sub Total Brasil	14/644 (2,2)	11/642 (1,7)	14/644 (2,2)
Peru	1/30 (2,6)	0/30 (0,0)	1/30 (3,2)
Colômbia	1/38 (3,6)	0/35 (0,0)	1/38(2,6)
Região do Alto Solimões	16/712 (2,2)	11/707 (1,6)	16/712 (2,2)

Tabela 4

Positividade segundo grupos de idades quinquenais, testes diagnósticos e países de origem . Região do Alto Solimões. 2006

GRUPO	BRASIL			COLOMBIA			PERU		
	T.RAP	VDRL	FTA	T.RAP	VDRL	FTA	T.RAP	VDRL	FTA
10-14	0/4 0,0%	0/4 0,0%	0/4 0,0%	-	-	-	-	-	0/1 0,0%
15-19	0/176 0,0%	0/176 0,0%	0/176 0,0%	0/13 0,0%	0/12 0,0%	0/13 0,0%	0/10 0,0%	0/10 0,0%	0/10 0,0%
20-24	5/183 2,7%	3/183 1,6%	5/183 2,7%	1/7 14,3%	0/5 0,0%	1/6 16,6%	0/6 0,0%	0/6 0,0%	0/6 0,0%
25-29	3/146 2,1%	4/145 2,8%	5/146 3,4%	0/6 0,0%	0/6 0,0%	0/6 0,0%	0/8 0,0%	0/8 0,0%	0/8 0,0%
30-34	4/75 5,3%	2/75 2,7%	2/75 2,7%	0/9 0,0%	0/9 0,0%	0/9 0,0%	0/3 0,0%	0/3 0,0%	0/3 0,0%
35-39	2/40 5,0%	1/40 2,5%	2/40 5,0%	0/3 0,0%	0/3 0,0%	0/3 0,0%	1/2 50%	0/2 0,0%	1/1 100%
40-44	0/13	1/12	0/13	-	-	-	-	-	-
45-49	0/3 0,0%	0/3 0,0%	0/3 0,0%	-	-	-	0/1 0,0%	0/1 0,0%	0/1 0,0%
Ignorado	0/4 0,0%	0/4 0,0%	0/4 0,0%	-	-	-	-	-	-
TOTAL	14/644 2,2%	11/642 1,7%	14/644 2,2%	1/38 2,6%	0/35 0,0%	1/38 2,6%	1/30 3,3%	0/30 0,0%	1/30 3,3%

Tabela 5

Validação do teste rápido Visitect®, Omega Diagnostics,UK” em população de baixo risco para sífilis comparado com FTA-Abs e VDRL.

INDICADORES DO TESTE RAPIDO	FTA -Abs			VDRL		
	VALOR	IC 95		VALOR	IC 95	
Sensibilidade	62.5%	38.6%	81.5%	45,5%	21,3%	72,0%
Especificidade	99.1%	98.1%	99.6%	98,6%	97,4%	99,2%
Valor preditivo positivo	62.5%	38.6%	81.5%	33,3%	15,2%	58,3%
Valor preditivo negativo	99.1%	98.1%	99.6%	99,1%	98,1%	99,6%
% de falsos positivos	0.9%	0.4%	1.9%	1,4%	0,8%	2,6%
% de falsos negativos	37.5%	18.5%	61.4%	54,5%	28,0%	78,7%
Exatidão do teste	98.3%	97.1%	99.0%	97,7%	96,4%	98,6%
OR	191.67	52.63	97.95	57,17	14,95	218,55
Índice J de Youden	0.6	-	-	0,4		
Razão de verossimilhança (+)	72.50	30.00	175.23	31,64	12,95	77,28
Razão de verossimilhança (-)	0.38	0.20	0.71	0,55	0,32	0,95
Probabilidade pre-teste (Prevalencia)	2.2%	-	-	1,6%	-	-

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Alfredo da Matta pelo parecer **nº 12/2002-CEP/FUAM** e parecer do CONEP nº 1887/2002, além da aprovação da validação de campo através do parecer **nº 010 /05-CEP/FUAM**

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle da sífilis, assim como o de qualquer outra DST, pressupõe que indivíduos saudáveis não se exponham a infecções. Caso isso ocorra, que tenham reduzida a possibilidade de infectarem-se e, se ainda assim, adoecerem que recebam tratamento eficaz, o mais prontamente possível, interrompendo a cadeia de transmissão. Nos países desenvolvidos, e em boa parte das áreas urbanas dos países em desenvolvimento, existem condições objetivas para que tal controle aconteça, sendo a ocorrência eventual de casos, decorrente de práticas sexuais desprotegidas, estando a efetividade do controle dessas afecções mais diretamente vinculado à órbita da educação sanitária e não ao incremento de tecnologias em saúde. No entanto, persistem em diferentes áreas geográficas do mundo, mesmo nas mais desenvolvidas, grupos populacionais com pouco ou nenhum acesso às mais simples tecnologias em saúde, como os testes sorológicos para diagnóstico da sífilis.

A busca de técnicas e métodos capazes de dar conta do diagnóstico e do controle da sífilis em populações especiais, que vivem em locais de difícil acesso e/ou com limitações para uso das técnicas usuais, tornou-se prioridade para os setores responsáveis da Organização Mundial de Saúde, que, por intermédio de políticas indutivas, vem estimulando gestores, pesquisadores e indústrias a produzirem soluções efetivas para o problema enunciado. Neste contexto, diferentes modelos e marcas de testes para o diagnóstico rápido da sífilis vêm sendo desenvolvidos, muitos já validados em laboratório e mesmo, e mesmo em estudos de campo. O conjunto de estudos a que se reportam estas considerações finais, cujas publicações encontram-se anexas, versa exatamente sobre iniciativas desenvolvidas pela autora, na região da Amazônia Brasileira, com populações especiais (vulneráveis) e em áreas de difícil acesso, visando à implantação e à implementação do uso de testes rápidos para diagnóstico de sífilis como ferramenta para o aprofundamento de seu controle, e, em especial, o da sífilis congênita. Depois de publicados, esses estudos, serviram de material bibliográfico e contribuíram para a elaboração de um manual - pela OMS 2007³⁶ - no qual se recomenda a utilização de testes rápidos para diagnóstico de sífilis pelos programas nacionais, sugerindo algoritmos para seu emprego, quando se dispõe ou não de outros testes, servindo também como material para advogar o uso dessas técnicas. Nortearam também a elaboração, pelo Ministério da Saúde do Brasil, de um Plano Operacional para a Redução da Transmissão Vertical do HIV e Sífilis³⁷, no qual se recomenda “implantar e disponibilizar os testes rápidos para o diagnóstico da sífilis, em locais previamente pactuados com as Secretarias Estaduais e

Municipais de Saúde”, enfatizando o controle da doença, e finalmente, o alcance da meta de eliminar a sífilis congênita, no Brasil.

O artigo 1 (Benzaken, AS; Garcia, EG; Sardinha, JCG; Dutra Jr, JC; Peeling, RW. Rapid tests for diagnosing syphilis: validation in an STD clinic in the Amazon Region, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 456-464, 2007) expôs os resultados do estudo realizado em clínica de DST, em Manaus/AM. O artigo 2 (Mabey, D.; Peeling, R.; Ballard, R.; Benzaken, AS; Galban, EG; Changalucha, J; Everett, D; Balira, R; Fitzgerald, D; Joseph, P; Nerette, S; Zheng, H. Prospective multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. **Sexually Transmitted Infections**, v. 82, p. 13-16, 2006) apresentou os resultados de estudo multicêntrico realizado no Brasil, Haiti, Chile e Tanzânia. Em conjunto, responderam ao primeiro objetivo específico: “*Validar quatro testes rápidos de diagnóstico de sífilis em população atendida por demanda espontânea numa clínica especializada de DST*”.

A finalidade do estudo era conhecer o comportamento de cada teste nas condições habituais de trabalho com pacientes que buscavam clínicas de DST ou serviços de pré-natal, avaliar sua utilidade na prevenção e controle da sífilis e a aceitabilidade por parte dos pacientes e dos profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento. Avaliou-se, também, a capacidade dos profissionais de saúde que trabalhavam na clínica e sem formação para o trabalho de laboratório, para realizarem a aplicação dos testes. Da mesma forma, avaliou-se a disponibilidade da população atendida em espera e o tempo necessário para obter o resultado.

Os testes selecionados, quando comparados ao padrão ouro FTA-Abs, apresentaram sensibilidade superior a 88%, especificidade maior que 95% e valor preditivo positivo (VPP) maior que 90%, não importando se realizado por profissional da clínica ou de laboratório. A reprodutibilidade para cada um dos quatro testes obteve indicadores de concordância superiores a 97% e índice de Kappa iguais ou superiores a 0,94. Os testes demonstraram que poderiam ser realizados num tempo inferior a 30 minutos e 100% tempo ótimo tanto para os usuários quanto para os profissionais de saúde.

O estudo multicêntrico concluiu que, comparados com os testes treponêmicos tradicionais, os quatro testes avaliados tiveram, de maneira geral, comportamento favorável, indicando que podem ser utilizados pelos profissionais da clínica com resultados confiáveis.

A utilidade e aceitação demonstrada pelos testes em serviços regulares de saúde motivaram a necessidade de conhecer seu comportamento operacional para a detecção e

controle de casos de sífilis em outras condições de trabalho, onde os programas de DST têm que atuar, com frequência, para conseguir melhorar controle clínico e epidemiológico da doença. Fala-se sobre o trabalho de identificação de casos e tratamento de pessoas pertencentes a determinados grupos, nos quais a prevalência da infecção por *T. pallidum* pode ser alta. Vale ressaltar que os integrantes desses grupos não acessam, de maneira espontânea, aos serviços de saúde, por estarem socialmente estigmatizados ou por viverem ou desenvolverem atividades que os colocam à margem da sociedade (profissionais do sexo, usuários de drogas, indigentes, crianças em situação de rua e etc), ou ainda porque vivem em regiões caracterizadas, entre outros aspectos, pela dificuldade de acesso, onde os serviços de saúde são inexistentes ou precários, como ocorre em certas comunidades indígenas da Amazônia.

O segundo objetivo específico - Descrever a operacionalidade de um teste rápido para o diagnóstico da sífilis para rastrear casos de sífilis em condição de campo, em áreas de difícil acesso da região amazônica -, foi alcançado no Artigo 3, Sabidó M, Benzaken AS., Rodrigues EJA, Mayaud P. Rapid Point-of-Care Diagnostic Test for Syphilis in High Risk Populations, Manaus, Brasil. **Emerging Infectious Diseases** Vol.15, No. 4 April 2009. Tal estudo teve como população alvo homens e mulheres, profissionais do sexo e seus clientes, subgrupo que habitualmente não acessa, de maneira espontânea, os serviços regulares de saúde. A pesquisa foi realizada na área do porto da cidade de Manaus, onde há intensa atividade de comércio sexual.

Cerca de 70% dos participantes consideraram bom o tempo requerido para a realização do teste e a disponibilidade do resultado, e ainda destacaram não haver sentido nenhum desconforto durante sua realização. Quase a totalidade dos interrogados (93%) avaliou a qualidade da atenção recebida como satisfatória e disseram não terem sido estigmatizados pelos profissionais.

Outro grupo que não tem acesso de forma regular ao sistema de saúde é o indígena. Ainda que pesem os esforços da FUNASA, persistem deficiências na disponibilidade e qualidade dos serviços de saúde que se presta a este segmento populacional. O surgimento de dois casos de sífilis congênita entre etnia do Alto Rio Negro foi o fato motivador para a utilização, em caráter de emergência epidemiológica, do teste rápido, em populações indígenas, de difícil acesso. Essa situação está descrita no resumo 1 Benzaken, AS, Galban EG, Sardinha JC, Dutra Jr, JC, Peeling RW. “Controle da sífilis em populações indígenas:

desafio a ser superado pelo postulado da equidade e o uso da tecnologia” submetido na chamada para elaboração de artigos sobre DST/HIV/Aids no Brasil pelo Ministério da Saúde.

Em ambos (artigo 3 e resumo 1), comprovou-se as principais virtudes desta nova geração de testes, que caracterizam sua operacionalidade em diferentes cenários de trabalho dos serviços de saúde, dispensando energia elétrica e profissional especializado. Rapidez e facilidade na execução e interpretação, aceitabilidade pelos pacientes e profissionais de saúde, bem como o favorecimento na decisão do tratamento imediato são algumas das vantagens desses testes.

Em resposta ao terceiro objetivo específico - Avaliar o comportamento de um teste rápido para o diagnóstico da sífilis em condições de campo em populações de baixa e alta prevalência desta infecção no estado do Amazonas -, foram escritos o artigo 4 (Benzaken, AS; Sabidó, M. ; Galban, EG; Pedrosa, V L; Vasquez, F; Araújo, A ; Peeling, R. ; Mayaud, P. Field evaluation of the performance and testing costs of a rapid point-of-care test for syphilis in a red-light district of Manaus, Brazil. **Sexually Transmitted Infections**, v. 84, p. 297-302, 2008 e o artigo 5 (Benzaken, AS; Galban, EG ; Pedrosa, VL; Araújo, A. Teste rápido para o controle da sífilis congênita no pré-natal em mulheres em área fronteiriça da região amazônica, Brasil, submetido aos **Cadernos de Saúde Pública** no edital do Ministério da Saúde.

Para obter informações sobre o comportamento do teste rápido VisiTec Syphilis em populações de diferentes prevalências, realizou-se estudo em área de prostituição com pessoas de conhecido alto risco para sífilis (Artigo 4) e em populações de baixo risco, como as mulheres grávidas que buscam a consulta pré-natal (Artigo 5).

No artigo 4, a população foi caracterizada por profissionais do sexo, clientes e pessoas que se identificaram como trabalhadores da área do porto, que aceitaram participar do estudo. Do total dos voluntários estudados, 18,2% (92/506) resultaram positivos no FTA-Abs (padrão ouro utilizado); a prevalência para mulheres foi de 23% (47/205) e para os homens de 15% (45/304). Entre as mulheres, 10% delas (21/205) e 6% dos homens (17/304) mostraram evidências sorológica de sífilis ativa (adicional resultado positivo no VDRL), o que comprova tratar-se de população de alta prevalência para sífilis. Os principais indicadores empregados para a validação de teste diagnóstico foram sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, taxa de verossimilhança, Índice de Youden e exatidão da prova - todos alcançados pelo teste rápido.

O artigo 5 avaliou o comportamento do teste VisiTect em população de baixa prevalência para sífilis, trabalhando com gestantes residentes na região do Alto Solimões, atendidas nas unidades de saúde dos municípios de Tabatinga, Benjamin Constant e Atalaia do Norte. No teste FTA-Abs (padrão ouro) a prevalência foi de 2,2% e idêntico valor de 2,2% (16/712) obteve-se com o teste rápido, entretanto, a coincidência dos casos positivos com ambos os testes não foi total. No VDRL, a soropositividade foi ligeiramente inferior, 1,6% (11/707). Na Tabela 7 compara-se o comportamento do teste rápido nas duas diferentes populações

Tabela 7. Comportamento do teste rápido, VisiTect Omega, em populações de alto e baixo prevalência de sífilis, comparado com FTA-Abs, no Alto Solimões e na cidade de Manaus, Amazonas.

Teste Rápido	Gestantes Alto Solimões			Área Porto Manaus		
	Valor	n= 712		Valor	n= 506	
		IC 95%			IC 9 5%	
Sensibilidade	62,5%	38,6%	81,5%	57%	45,8%	66,7%
Especificidade	99,1%	98,1%	99,6%	99%	97%	99,6%
Valor preditivo positivo	62,5%	38,6%	81,5%	91%	80%	96,7%
Valor preditivo negativo	99,1%	98,1%	99,6%	91%	88,0%	93,5%
% de falsos positivos	0,9%	0,4%	1,9%	1,2%	0,5%	2,8%
% de falsos negativos	37,5%	18,5%	61,4%	43,5%	33,8%	53,7%
Prova de exatidão	98,3%	97,1%	99,0%	91,1%	88,3%	93,3%
<i>Odds Ratio</i>	191,67	52,63	97,95	106,34	40,17	281,49
Índice J de Youden	0,6	-	-	0,6	-	-
Razão de verossimilhança (+)	72,50	30,00	175,23	46,80	19,23	113,90
Razão de verossimilhança (-)	0,38	0,20	0,71	0,44	0,35	0,56
Prevalência	2,2%	-	-	18,2%	-	-

A prova de exatidão do teste rápido em ambos os estudos foi maior de 90%. Entretanto a proporção de falsos negativos (pessoas realmente infectadas que não se consegue diagnosticar) foi alta, indicando uma utilidade limitada para a identificação de casos de sífilis, sobretudo em populações de alta prevalência. O VisiTect Omega, apesar de ter demonstrado especificidade elevada em todos os estudos realizados, não conseguiu reproduzir, nos estudos de campo, com populações de alta e de baixa prevalência, o valor de sensibilidade alcançado quando foi avaliado na clínica de DST (artigo 1), o que possivelmente comprometerá, no futuro, as possibilidades de seleção para emprego sistemático no programa de controle da

sífilis em nosso país, frente a outros testes rápidos com maiores taxas de sensibilidade já disponíveis no mercado.

A detecção de gestantes presumidamente infectadas pelo *T. pallidum* e o tratamento imediato em localidades onde os testes convencionais não podem ser realizados, ou onde uma porcentagem elevada das usuárias não retorna para seus resultados, é uma constatação de que os testes rápidos têm espaço para seu emprego nos programas de prevenção e controle da sífilis congênita.

7. REFERÊNCIAS

1. Musher DM. Biology of *Treponema pallidum*. In: Holmes KK, Mårdh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates Jr. WJ, Lemon SM, Stamm WE, eds. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1990. p.205-211.
2. Chin J. (editors). El control de las enfermedades transmisibles: informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2001. 748 p. (OPS. Publicación Científica y Técnica, 581).
3. Van Dyck E, Meheus AZ, Piot P. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades de transmisión sexual. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS), 2000. 141p.
4. World Health Organization. Evaluating diagnostics: the STI guide. Supplement Nat Rev Microbiol December 2006.
5. Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, Weiss H, Rusizoka M, Ndeki L, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. J Infect Dis 2002;186(7):940-7.
6. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Department of HIV/AIDS. WHO/HIV_AIDS/2001. Geneva: WHO; 2001.
7. World Health Organization. Global strategy for prevention and control of Sexually Transmitted Infections: 2006-2015: breaking the chain of transmission. Spain: WHO;2006
8. Myer L, Wilkinson D, Lombard C, Zuma K, Rotchford K, Abdool Karim, SS. Impact of on-site testing for maternal syphilis on treatment delays, treatment rates, and perinatal mortality in rural South Africa: a randomised controlled trial. Sex Transm Infect 2003;79:208-213.

9. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect* 2005;81:294-302.
10. Quinn TC. Association of sexually transmitted diseases and infection with the human immunodeficiency virus: biological cofactors and markers of behavioural interventions. *Int J STD AIDS* 1996;7 Suppl 2:17-24.
11. Rompalo AM, Sheperd M, Lawlor JP, Hook EW. Definition of genital ulcer disease and variation in risk for prevalence HIV infection. *Sex Transm Dis* 1997;7:436-438.
12. Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Rompalo AM, Ghate MV, Godbole SV, et al. High rates of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India *Sex Transm Infect* 2006;82:121-126.doi:10.1136/sti.2005.015040
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico: Aids e DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2007; ano III,n.1, 1ª à 26ª semanas epidemiológicas, jan./jun.2006. ISSN 1517-1159.
14. Brandão JEC, Nina MPSN, Cervelli, IK, Obrar AM, Terra AS, Sion F, et al. Soroprevalência da sífilis em gestantes HIV-negativas, obtida de três testes diagnósticos: VDRL, ELISA, TPHA. *DST J Bras Doencas Sex Transm* 2002;14(4):28-31.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e frequências relativas de doenças sexualmente transmissíveis em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. 209p.
16. Benzaken AS, Galban EG, Moherdau F, Araújo A. Prevalência das DST em gestantes da cidade de Manaus. In: Associação Brasileira de Pós Graduação em Saúde Coletiva-ABRASCO e World Federation of Public Health Associations-WFPHA. 8º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva e 11º Congresso Mundial de Saúde Pública. Brasil: Rio de Janeiro, 2006.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 4.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 140p. (Manuais, 68).
18. Vuylsteke B. Current status of syndromic management of sexually transmitted infections in developing countries. *Sex Transm Infect* 2004;80:333-334.
19. Desai VK, Kosambiya JK, Thakor HG, Umrigar DD, Khandwala BR, Bhuyan KK. Prevalence of sexually transmitted infections and performance of STI syndromes against aetiological diagnosis, in female sex workers of red light area in Surat, India. *Sex Transm Infect* 2003;79:111-115.
20. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* 2004 june;82(6):439-46.
21. Fitzgerald D, Behets F, Lucet C, Roberfroid D. Prevalence, burden, and control of syphilis in Haiti's rural artibonite region. *Int J Infect Dis* 1998;2(3):127-31.
22. Oliff M, Mayaud P, Brugha R, Semakafu AM. Integrating reproductive health services in a reforming health sector: the case of Tanzania. *Reprod Health Matters* 2003 may;11(21):37-48.
23. Knell RJ. Syphilis in renaissance europe: rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease?. *Proc R Soc Lond* 2004;271(B Suppl):S174-176.DOI 10.1098/rsbl.2003.0131.
24. Organización Panamericana de la Salud. Sífilis: un grave problema de salud pública, altamente prevenible. Washington DC: OPAS; 28 de mayo de 2004 [acesso em 2007 Mar 24]. Disponível em: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ps040528.htm>.
25. Southwick KL, Blanco S, Santander A, Estenssoro M, Torrico F, Seoane G, et al. Maternal and congenital syphilis in Bolivia, 1996: prevalence and risk factors. *Bull World Health Organ* 2001;79(1):33-42.
26. Paez M, Riveros MIR. Situación epidemiológica de la sífilis materna y congénita en el sub sector público a nivel nacional, Paraguay: 2000-2004. *DST J Bras Doenças Sex Trans* 2006;18(2):117-123.

27. Valderrama J, Zacarias F, Mazin R. Sífilis materna y sífilis congénita en América Latina: un problema grave de solución sencilla. *Rev Panam Salud Publica* 2004 set;16(3):211-17.
28. Larsen SA, Johnson, RE. Diagnostic tests. In: Larsen SA, Pope V, Johnson, RE, Kennedy Jr EJ, editors. *A manual of tests for syphilis*. 9.ed. Washington: American Public Health Association; 1998. p.2-52.
29. Jaffe HW, Larsen SA, Jones OG, Dans PE. Hemagglutination tests for syphilis antibody. *Am J Clin Pathol* 1978 aug;70(2):230-3.
30. Ross JDC, Ison CA. Introduction and summary tables. *Sex Transm Infect* 2006;82 (Suppl 4):iv1-iv5; doi: 10.1136/sti.2006.023028.
31. Lewis DA; Young H. Syphilis. *Sex Transm Infect* 2006;82(Suppl 4):iv13-iv15; doi: 10.1136/sti.2006.023085.
32. Penchansky R, Thomas W. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. *Medical Care* 1981;19:127-40.
33. Okamura M, Santos EM, Dhália CBC, Natal S. Modelo de avaliabilidade da implantação do teste rápido para diagnóstico do HIV no Amazonas: lições aprendidas. In: Dhália CBC, Díaz-Bermúdez XP, organizadoras. *Teste Rápido – por que não?: estudos que contribuíram para a política de ampliação da testagem para o HIV no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. p. 97-131.
34. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect* 2006;82:v1-v6. doi:10.1136/sti.2006.024265.
35. Herring AJ, Ballard RC, Pope V, Adegbola RA, Changalucha J, Fitzgerald DW, et al. A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect* 2006; 82:v7-v12; doi:10.1136/sti.2006.022707.
36. World Health Organization. *El uso de pruebas rápidas para sífilis*. Ginebra: WHO, 2007. 25p.

37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Plano operacional para redução da transmissão vertical do HIV e da sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 23p.

8. ANEXOS - Outras publicações produzidas no período de 2005 a 2009, durante no curso do doutorado

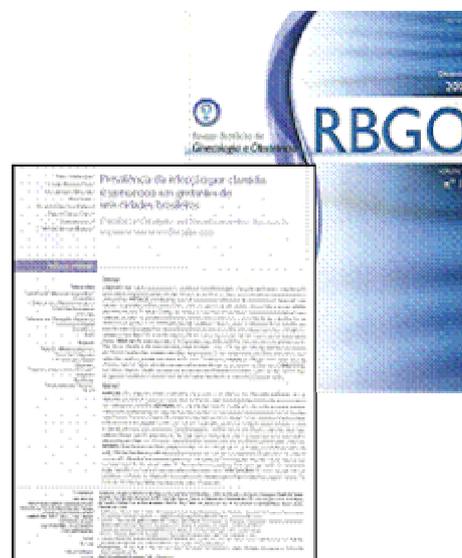
AS Benzaken, EG Galban, W Antunes, JC Dutra, RW Peeling, D Mabey, A Salama. “**Diagnosis of gonococcal infection in high risk women using a rapid test**”. *Sex Transm Infect* 2006;**82**(Suppl V):v26-v28.doi: 10.1136/sti.2006.022566



Resumo: Para verificar o desempenho do teste rápido NG Thermo Biostar (GC OIA) para diagnóstico da infecção gonocócica comparada com a cultura em meio Thayer Martin e aceitabilidade pelos pacientes e profissionais de saúde, foi realizado estudo envolvendo 326 mulheres de alto risco para DST que buscavam clínica de DST em Manaus com corrimento vaginal ou eram referidas pelos parceiros sexuais com corrimento uretral. Foram coletadas amostras endocervicais das mulheres e testadas, no momento da consulta, pelo NGThermo Biostar (GC OIA) e também semeadas em meio de cultura específica, como teste “padrão ouro”, realizadas no laboratório da clínica. A prevalência de gonorréia medida pela cultura foi de 15% (50/326). Entre as participantes assintomáticas, a prevalência da infecção foi de 17,7% (25/141) e nas sintomáticas foi de 13,5% (25/185) ($p=0,3$). Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para o teste NG Biostar, com 95% de intervalo de confiança (IC), foram de 60% (46,4% a 73,6%), 89,9% (86,2% a 93,6%), 55,6% (42,4% a 68,8%), e 92,6% (89,5% a 95,7%) respectivamente; 98,8% das mulheres concordaram em esperar aproximadamente 1 hora pelo resultado do teste rápido. Concluiu-se que, apesar da sensibilidade e VPP baixos do teste rápido, abaixo do ideal, ele pode melhorar o percentual de mulheres tratadas, comparado com a cultura que requer retorno para receber o resultado. Devido o fato de que o protocolo de tratamento da infecção cervical pela abordagem sindrômica provoca um sobre tratamento, o teste rápido realizado na primeira consulta, seguido de tratamento quando positivo, deve melhorar a acurácia do diagnóstico e

pode também ser usado em mulheres assintomáticas. Estudos de custo-benefício utilizando testes rápidos para *Neisseria gonorrhoeae* comparando-os com a abordagem sindrômica devem ser realizados para verificar o valor dos testes rápidos no diagnóstico e tratamento das infecções cervicais sexualmente transmitidas.

Jalil, EM; Pinto, VM; Benzaken, AS; Ribeiro, D; Oliveira, EC; Garcia, EG; Moherdau F; Barbosa, MJ. **“Prevalência da infecção por clamídia e gonococo em gestantes de seis capitais brasileiras”**. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(12):614-9



Resumo: Para estimar a prevalência das infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em gestantes de seis capitais brasileiras e identificar sua associação com variáveis socioeconômicas e demográficas, realizou-se estudo nacional multicêntrico, de corte transversal, com amostras de gestantes atendidas entre 2004 e 2005 em serviços de pré-natal nas cidades de Manaus, Fortaleza, Goiânia, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre. Aplicado questionários para avaliar os fatores de risco associados, e amostras cervicovaginais coletadas foram submetidas à técnica de captura híbrida para identificação das infecções. Foram examinadas 3.303 gestantes, cuja idade média foi de 23,8 anos e as prevalências da infecção por clamídia e gonococo foram de 9,4% e 1,5%, respectivamente. As associações das infecções ocorreram em 10% das gestantes. O risco de ter uma das infecções em gestantes com menos de 20 anos foi duas vezes maior do que as demais. Os outros fatores preditores das infecções foram: raça/cor negra, ser solteira ou separada e relato de mais de um parceiro sexual no último ano. O uso sistemático de técnica de captura híbrida para diagnóstico de Clamídia em serviços de pré-natal deve ser estimulado pela alta prevalência demonstrada e também por já fazerem parte do elenco de procedimentos do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS).

Benzaken, AS; Garcia, EG; Moherdau F; Pedroza,V; Naveca, FG; Araújo, A; Sardinha JCG. **“Prevalência da infecção por *Chlamydia Trachomatis* e fatores associados em diferentes populações de ambos os sexos na cidade de Manaus”**. DST – J bras Doenças sex Transm 2008; 20(1): 17-22 - ISSN: 0103-4065



Resumo: O objetivo do estudo de corte seccional realizado durante 2004 e 2005, na cidade de Manaus foi estimar a prevalência e fatores associados à infecção por *Chlamydia trachomatis* em segmentos de população sexualmente ativa da cidade de Manaus. Foram examinadas 1.762 pessoas (1007 mulheres e 755 homens) divididas em grupos de baixo risco (598 gestantes e (600 homens trabalhadores de indústrias) e de maior vulnerabilidade (409 mulheres e 155 homens em clínica de DST). Para o diagnóstico, empregou-se captura híbrida/DIGENE nas mulheres e PCR “Cobas Amplicor CT/NG/Roche” nos homens. A prevalência global foi de 7,5%, em mulheres de 11,1% e nos homens de 2,8% . As taxas para gestantes e mulheres com DST foram de 11,9% e 10,0% e 3,0% e 1,9% para trabalhadores de indústrias e homens com DST. Prevalências elevadas foram observadas nos adolescentes e nas gestantes. Mulheres apresentaram risco de infecção quatro vezes maior do que os homens. Prevalência em mulheres com mais de um parceiro foi de 16,6% (42/253), superior àquelas que só tiveram um parceiro 9,3%. Representaram agravo para a infecção, as mulheres com parceiro sexual portador de corrimento uretral e a co-infecção com gonorréia ocorreu em 17,3%. A prevalência encontrada nas mulheres foi intermediária quando comparada com as taxas publicadas na literatura internacional.

Ferreira,WA; Vasconcelos, WS; Silva, MF; Gomes, JS; Ferreira,CM; Benzaken,AS; Silva,MI. “Resistência da *Neisseria Gonorrhoeae* a antimicrobianos em Manaus: período 2005-2006”.DST-J bras Doenças Sex Transm 2007;199(2):65-69-ISSN;0103-4065.



Resumo: O estudo avaliou a resistência de 110 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* à tetraciclina, azitromicina, ceftriaxona e ciprofloxacina pelo método de difusão com discos no Laboratório de bacteriologia da Fundação Alfredo da Matta. Verificou-se que 14,5% foram betalactamase positivas (PPNG) e a resistência à penicilina foi de 21,8%, 80% à tetraciclina e 8,2% à azitromicina. Não se detectou resistência ao ciprofloxacino e à ceftriaxona; porém, 6,4% apresentaram sensibilidade reduzida ao primeiro e 5,5% ao segundo. Os altos percentuais de resistência a penicilina e tetraciclina são semelhantes aos observados em outros estudos realizados com cepas da região e sugerem que ainda há elevada pressão seletiva desses antibióticos sobre os gonococos circulantes. Os índices de resistência à azitromicina inviabilizam sua utilização como opção terapêutica tanto no diagnóstico etiológico quanto na abordagem síndrômica. As taxas reduzidas de sensibilidade ao ciprofloxacino e ceftriaxona são indicativas da necessidade do monitoramento clínico e laboratorial constante desses medicamentos.

Enrique Galbán & Adele S Benzaken. “**Situación de la sífilis en 20 países de Latinoamérica y el Caribe: año 2006**”. *DST- J bras Doenças Sex Transm* 2007;19(3-4):166-172



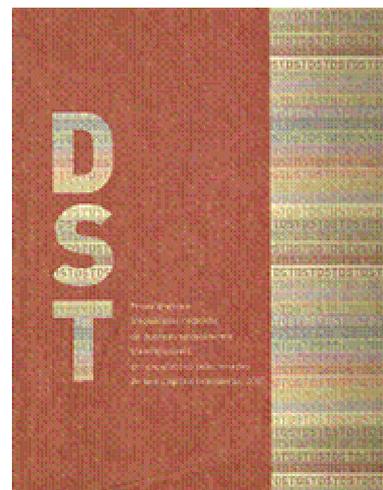
Resumo: Realizou-se estudo de corte transversal para explorar a situação da sífilis adquirida e congênita nos países da América Latina e Caribe, por meio de questionário aplicado aos coordenadores de programas nacionais de 19 países (exceto Haiti que não respondeu), solicitando informações dos últimos quatro anos (período de 2003 a 2007). A validação dos dados, após preenchimento do questionário, ocorreu com reunião presencial de todos os coordenadores, em dezembro de 2007. Os resultados mais relevantes foram: todos os países possuem serviço de vigilância epidemiológica e a sífilis congênita é de notificação obrigatória (exceto Bolívia); 10 países têm taxas de incidência de sífilis congênita acima de 0,5X1000 nascidos vivos, apesar da subnotificação; os países notificaram, em 2006, um número muito inferior, de sífilis adquirida e congênita, ao estimado pela OMS/OPAS; a tendência desta infecção é de aumento ou desconhecida na opinião dos chefes de programa; os testes rápidos para diagnóstico da sífilis estão introduzidos em um terço dos países e são utilizadas principalmente nas maternidades com gestantes que não receberam atenção pré-natal e para sub-populações vulneráveis. A conclusão foi de que a sífilis continua sendo um sério problema de saúde na região e que as informações disponíveis são insuficientes na maioria dos países. Observa-se a existência de oportunidades para o desenvolvimento de trabalho conjunto entre os países.

Adele Schwartz Benzaken; Enrique Galbán Garcia; José Carlos Gomes Sardinha; Valderiza Lourenço Pedrosa; Vera Paiva. **“Intervenção de base comunitária para a prevenção das DST/Aids na região amazônica, Brasil”**. Rev Saúde pública 2007;41(Supl.2):118-26



Resumo: O objetivo do estudo foi descrever uma intervenção de base comunitária, desenvolvida na perspectiva construcionista-emancipatória, para controle das DST/Aids no município de Manacapuru, Amazonas, de 1997-2004. Foram utilizados procedimentos desenhados em colaboração com agentes governamentais, profissionais de saúde e comunidade, como o levantamento de dados sobre a dinâmica da prostituição e a venda de preservativos na cidade, características comportamentais, avaliação de processo e da assistência às DST/Aids. Sincronicamente, estabeleceram-se ações de prevenção e assistência na rede pública de saúde às DST, centro de testagem, sistema de vigilância epidemiológica, e capacitação de trabalhadoras do sexo. Como resultado, foi observado o fortalecimento das trabalhadoras do sexo como multiplicadoras e sua legitimação como cidadãs e agentes de saúde. Houve incremento da venda de preservativos na cidade, da utilização de preservativos entre trabalhadoras do sexo, redução das DST bacterianas e estabilização da ocorrência de infecção pelo HIV/Aids e sífilis congênita. A sustentabilidade do programa de intervenção, organizado no âmbito do SUS, foi estimulada pela pactuação política, garantindo sede e orçamento regulamentado em lei municipal, e pelo debate permanente dos resultados do processo e programa. O estudo fortaleceu a noção de que o controle efetivo das DST/Aids depende de uma abordagem sinérgica que combine intervenções no plano individual (biológica-comportamental), sociocultural e programático.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005**. 224p. Brasília, 2008



Equipe responsável pela elaboração da publicação:

Adele Benzaken, Cláudia Herlt, Denis

Ribeiro, Eduardo Campos de Oliveira, Enrique Galban,

Fábio Moherdau, Marcelo Joaquim

Barbosa, Valdir Monteiro Pinto

Equipe responsável pela pesquisa: Fábio Moherdau, Adele Benzaken, Elisabete Taeko Onaga, Isolina de Lourdes Rios Assis, Leticia Nolde Melo, Luiza Cromack, Telma Alves Martins

Equipe local de pesquisa de campo em Manaus: Adele Benzaken, Maria Goretti Campos Bandeira, Maria do Socorro de Souza Lelis, Walid Ali Musa Saleh, Aldeniza Araújo de Souza, Lucinda de Fátima Borges Monteiro, Veremity Santos Pereira

Resumo: Livro e CD publicando estudo executado durante os anos de 2004 e 2005 cujo objetivo foi de fornecer informações sobre a distribuição e frequência das principais infecções bacterianas, virais e parasitárias sexualmente transmitidas em diferentes sub-populações de menor risco (gestantes e homens trabalhadores de pequenas indústrias entre 18 e 60 anos) e maior risco (pessoas de ambos os sexos que procuraram assistência em clínicas de DST), em seis capitais brasileiras (Fortaleza, Goiânia, Manaus, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo), além de estimar a associação entre alguns dos principais preditores e fatores de risco para várias DST e obter indicadores para permitir calcular estimativas confiáveis para as cidades estudadas. O tamanho amostral foi de 3.600 pessoas (600 por cidade) para os grupos de gestantes e de homens trabalhadores de pequenas indústrias de até 99 empregados (600 por cidade), e de 4.560 para o grupo de pessoas que procuraram assistência em clínicas de DST (600 homens com sintomas de uretrite - 100 por cidade; 720 homens e mulheres com úlcera genital- máximo de 100 homens e não menos de 20 mulheres por cidade; 2520 mulheres com corrimento vaginal- 420 por cidade; e 720 homens e mulheres com verrugas ano-genitais- 60 homens e 60 mulheres por cidade), totalizando 11.760 pessoas examinadas.

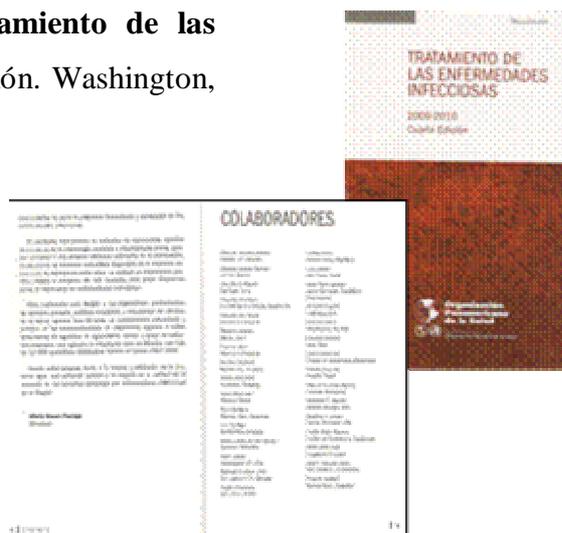
Nas gestantes, realizaram-se exames para sífilis (RPR), hepatite B (sorologia para HbsAg) e HIV (ELISA e Western- Blot) no sangue, detecções para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* e HPV (captura híbrida), *Trichomonas vaginalis*, candidíase, vaginose bacteriana e prevenção do câncer de colo uterino. Os resultados mostraram que 42% tinham pelo menos uma das DST analisadas, 11% tinham uma infecção bacteriana e 37% apresentavam uma infecção viral. A circulação do HPV de alto risco foi alta principalmente nas gestantes adolescentes. A prevalência de sífilis de 2,6%, o que segundo a OMS, uma taxa maior que 1% representa um peso importante de morbidade.

Nos homens trabalhadores de pequenas indústrias realizaram-se exames para sífilis (RPR) e hepatite B (sorologia para HbsAg) no sangue, detecções para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* na urina (Cobas/Amplificor/PCR da Roche). Os resultados mostraram que 5,2% tinham uma DST bacteriana, sendo 1,9% sífilis, 0,95% gonorréia e 3,4% clamídia. A taxa de HBV foi de 0,9%.

Nos homens e mulheres que procuraram atendimento em clínica de DST, realizou-se exames para sífilis (RPR), hepatite B (sorologia para HbsAg) e HIV (ELISA e Western- Blot) no sangue, detecções para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* (por captura híbrida amostras endocervicais para as mulheres e Cobas/Amplificor/PCR da Roche na urina dos homens) e HPV (captura híbrida para homens e mulheres), *Trichomonas vaginalis*, candidíase, vaginose bacteriana e prevenção do câncer de colo uterino (material cervicovaginal das mulheres). Os resultados mostraram alta prevalência de DST sintomáticas e assintomáticas associadas. A taxa de DST bacteriana foi de 14,4% e a das virais 41,9%. A prevalência do HPV foi elevada e afeta fundamentalmente os adolescentes e jovens, sendo a taxa de HPV de alto risco predominante entre as mulheres. A prevalência do HIV foi maior em homens e nos residentes das cidades do sul do país e assim como o HBV e a sífilis predominaram em pessoas de idades mais elevadas. As taxas de infecção gonocócica e por clamídia foram observadas em pessoas mais jovens.

Embora o estudo não seja representativo para todo o Brasil, os resultados nos permitem realizar inferências sobre algumas características da população sexualmente ativa das seis cidades, além de facilitar a identificação dos fatos que incrementam sua vulnerabilidade para adquirir DST (não relatadas neste resumo).

Organización Panamericana de la Salud “**Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2009-2010**”. 4 a. Edición. Washington, D.C.: OPS, 2009



Resumo: Colaboração para o Manual da Organização Panamericana de la Salud, oficina regional de la Organización Mundial de la Salud, no capítulo 4 de Tratamiento de las infecciones bacterianas, revisando os esquemas terapêuticos sobre Infecciones de transmisión sexual com enfoque sindrômico e o texto sobre sífilis

Organización Mundial de la Salud/TDR/SDI.Iniciativa de Métodos de Diagnóstico para las Enfermedades de Transmisión Sexual; Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales.**The use of Rapid Syphilis Tests e El uso de Pruebas Rápidas para Sífilis.** Patrocinado por UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS/Fundación Bill y Melinda Gates. Washington DC, 2007.

Resumo: Contribuição no desenvolvimento do guia/manual da OPAS/OMS tendo como finalidade advogar pelo controle da sífilis com o incremento do uso dos testes rápidos para diagnóstico. Publicação em inglês e espanhol, explicando a importância da sífilis, seu diagnóstico e qual o papel desta nova tecnologia no aumento da cobertura dos programas nacionais de DST/Aids em áreas de difícil acesso e para pessoas que não retornam para o resultado dos exames tradicionais, por não requerem condições especiais de armazenamento ou transporte, resultado fácil de interpretar e administrar tratamento imediato nos casos positivos. Finalmente sugere algoritmos para o uso dos testes rápidos e tratamento dos casos soro reativos.

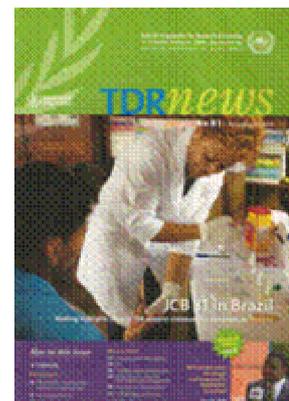


Governo do Estado do Amazonas. Artigo “**Diagnóstico de sífilis em populações indígenas no Amazonas**”. Amazonas faz Ciência, no. 10, ano 4, ISSN 1981 3198. FAPEAM, 2008.



Resumo: O artigo resume a importância do controle da sífilis entre as populações mais vulneráveis, em particular os indígenas que se encontram em situação de iniquidade, incompatível com o presente estágio do SUS, pela falta de acesso ao diagnóstico e tratamento precoce dos casos, e consequente prevenção da ocorrência de casos novos. Dessa forma, a necessária extensão da cobertura está vinculada à utilização de novas estratégias que dêem conta ou contornem estas limitações. Por esta razão, está em andamento o plano de implantação com apoio financeiro da Fundação Bill & Melina Gates, em conjunto com a FUNASA e Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde, buscando alternativas com vistas a intervir nesta situação epidemiológica para incrementar o acesso e a sustentabilidade do diagnóstico de sífilis em populações indígenas da Amazônia Brasileira para o ano de 2009 e 2010.

World Health Organization. Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR); sponsored by UNICEF/UNDP/world Bank/WHO. **JCB in Brazil, Meeting highlights range of TDR research endeavours in the Americas** TDR *news*. Pag. 12-17; No. 81- November, 2008



Resumo: A matéria jornalística enfatiza as atividades do TDR na América Latina durante a 31ª. Sessão do Joint Coordinating Board no Rio de Janeiro e a apresentação da diretora da Fundação Alfredo da Matta sobre a redução da incidência da sífilis congênita no Brasil, com a ampliação da cobertura diagnóstica pelo uso dos testes rápidos. A revista, nas páginas 16 e 17, descreve a posterior visita dos participantes que, em viagem de campo, observaram a implementação do diagnóstico da sífilis por meio do trabalho desenvolvido em duas comunidades indígenas, no rio Amazonas. Descrevem as vantagens do uso dos testes rápidos no pré-natal nesta população e o apoio do TDR a este projeto.