



Breve histórico da sífilis e evolução do diagnóstico laboratorial no período de 2005 a 2016

Brief history of syphilis and evolutive diagnosis laboratory in the period 2005-2016

RIALA6/1793

Regina Alexandre SILVA*, Tânia Cristina Higino ESTÉCIO, Mirella Fontana Batista BINHARDI, Jaqueline Calça ASSIS, Cecília Cristina Marques dos SANTOS

*Endereço para correspondência: Centro de Laboratório Regional, Instituto Adolfo Lutz de São José do Rio Preto, SP, Rua Alberto Sufredini Bertoni, 2325, Maceno, São José do Rio Preto, SP, Brasil, CEP: 15060-020. Tel: 17 3224 2602. E-mail: regina.silva@ial.sp.gov.br

Recebido: 09.12.2019 - Aceito para publicação: 17.11.2020

RESUMO

Essa revisão explorou dois aspectos: a evolução do diagnóstico laboratorial, quantitativamente, com análise de 12.328 dados da produção laboratorial (de 2005 a 2016) e o histórico epidemiológico, com abordagem qualitativa (descritiva). Com o objetivo de traçar um panorama e apresentar as ações laboratoriais, avaliou-se o impacto no diagnóstico com a implantação do teste treponêmico TPHA (2007) e atendimento aos fluxogramas I-A (2011) e I-B (2014), da Portaria nº 3.242/GM/MS/2011 (revogada em 2016). Para traçar a trajetória epidêmica do sífilismo no contexto social, do Brasil colonial à atualidade, buscou-se a literatura científica nas bases de dados PubMed, Scielo, Lilacs, PAHO, BVS, Google Acadêmico, elegendo os descritores isolados/agrupados: sífilis/congênita, sorodiagnóstico da sífilis, saúde pública. Das 200 publicações avaliadas por leitura exploratória, seletiva, analítica e interpretativa, 63 foram selecionadas para descrever a sífilis nos aspectos já mencionados. A ausência de dados laboratoriais e epidemiológicos dificulta o conhecimento das transformações do processo de manifestação da sífilis e adoção de medidas corretivas/preventivas para seu combate. Esse estudo detectou, com originalidade, pontos vulneráveis na execução do ensaio; necessidade de estratégias para melhoria da qualidade do diagnóstico laboratorial e, do ponto de vista epidemiológico, a inserção de políticas públicas específicas para atenção ao grupo de pessoas em idade fértil.

Palavras-chave. sífilis, sífilis congênita, sorodiagnóstico da sífilis, saúde pública.

ABSTRACT

This review explored two aspects: quantitative evolution of the laboratory diagnosis with analysis of 12,328 laboratory data (2005/2016) and, epidemiological history with a qualitative (descriptive) approach. With aim of to draw a panorama and to present the laboratory actions was evaluated the impact from treponemic test (TPHA, 2007) in the diagnosis and attendance to flowcharts IA (2011)/IB (2014), of Ordinance N° 3,242 /GM/MS/ 2011 (repealed in 2016). For drawing the syphilis epidemic trajectory in the social context, since Brazil colony to the currently scientific literature was searched in the databases PubMed, Scielo, Lilacs, PAHO, BVS, Google Scholar, choosing the isolated / grouped descriptors: syphilis / congenital, serodiagnosis, public health. From 200 publications selected 63 evaluated by exploratory, selective, analytical, interpretive reading, to describe syphilis in all aspects mentioned above. The lack of epidemiological and laboratorial data makes it difficult to know the changes in the syphilis manifestation process, and to adopt corrective/preventive measures to combat it. This original study detected vulnerability in the assay execution, need for strategies formulation to improve the laboratory diagnosis quality and, from an epidemiological point of view insertion of specific public policies for attention to childbearing age people group.

Keywords. syphilis, congenital syphilis, syphilis serodiagnosis, public health.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença milenar, infecciosa sistêmica de evolução crônica, de transmissão sexual, vertical e sanguínea causada pelo *Treponema pallidum* (*T. pallidum*: bactéria, em forma de espiroqueta, ordem Spirochaetales, gênero *Treponema*, da família dos *Treponemataceae*) e curável^{1,2}.

O conhecimento histórico contribui com a saúde pública na interpretação e reflexão dos elementos atuais da doença. Embora curável, ainda traz desafios para a consolidação das políticas públicas, pesquisa científica e para estratégias de prevenção³.

Aspectos sociais, biológicos, culturais e comportamentais são fatores que podem influenciar na transmissibilidade e ocorrência da sífilis e, está associada à pobreza, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), abuso de drogas e subutilização do sistema de saúde. Incluindo ainda, fatores de riscos individuais de gestantes adolescentes, raça/cor não branca, baixa escolaridade, história de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), história de sífilis em gestações anteriores, múltiplos parceiros e baixa renda. É uma doença prevenível e de impacto na saúde pública no mundo^{4,5}.

Poucos países dispõem de um sistema de vigilância epidemiológica efetiva que dimensione a real situação dessas doenças. Tal quadro é ainda mais comprometedor quando considerado a morbimortalidade materna e infantil, as sequelas da sífilis entre homens e mulheres acometendo o organismo de maneira severa e também, considerando que a presença do *T. pallidum* no organismo aumenta o risco de se contrair a infecção pelo vírus HIV, através das lesões e ainda, acelera a evolução dessa infecção⁶.

A mais grave ocorrência da sífilis é na gestação cujo desfecho é a sífilis congênita (SC). Deve-se considerar a possibilidade da mulher se infectar em outros momentos não abrangidos na assistência do pré-natal. Uma vez que, as mulheres ainda vivem em condições de vulnerabilidade em virtude da submissão ao parceiro, e esses se expõem mais, por acreditarem serem imunes à doença e terem a infidelidade como fato natural^{7,8}.

No Brasil, publicam-se muitos estudos sobre sífilis gestacional (SG) e SC, mas poucos sobre grupo de pessoas sexualmente ativas. O aumento

do número de mulheres infectadas pela sífilis e as graves consequências dessa patologia, especialmente quando não tratada, evidência a necessidade de questionamentos acerca do problema.

Tem sido observado o aumento da prevalência da sífilis em países em desenvolvimento, associado ao aumento dos casos de sífilis primária e secundária em mulheres em idade fértil. Nos desenvolvidos, associado a homens que fazem sexo com homens (HSH), uso de drogas ilícitas, prática sexual sem proteção e à coinfeção com o HIV⁹.

A medida mais efetiva de controle da doença consiste em oferecer assistência adequada, diagnóstico e tratamento bem estabelecido e de baixo custo. Portanto, destaca-se a relevância do diagnóstico laboratorial que é fundamental para conter o aumento de casos da doença, muitas vezes, a única maneira de identificar a sífilis, considerando que ela tem fases assintomáticas e latentes com um leque de sinais e sintomas que podem confundir-se com inúmeras outras doenças e dificultar o diagnóstico⁵.

Novas políticas públicas visam ampliar o diagnóstico laboratorial com a introdução de novas técnicas e fluxogramas, com o objetivo de agilizar o diagnóstico e o tratamento¹⁰.

Este estudo buscou na literatura científica os aspectos históricos e epidemiológicos, clínicos, tratamento da SG e SC, suas repercussões perinatais e ainda, descreveu algumas políticas públicas de saúde na atenção à gestante com sífilis para erradicação da SC. Avaliou os relatórios referentes aos quesitos técnicos; as ações do Laboratório de Referência (Instituto Adolfo Lutz - Centro de Laboratório Regional de São José do Rio Preto - CLR-IAL-SJRP-X), para o diagnóstico; os aspectos evolutivos do sorodiagnóstico com a implantação do teste treponêmico *Treponema pallidum hemagglutination* (TPHA, 2007) e, o atendimento aos fluxogramas I-A em 2011 e I-B, em 2014, instituídos pela Portaria Ministerial (PM) nº 3.242/GM/MS/2011¹¹, revogada pela PM nº 2.012/GM/MS/2016¹², que aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis (MT)¹⁰.

Tratou-se de uma revisão que integra o contexto histórico, dados laboratoriais e políticas públicas. Com o objetivo de traçar um panorama, apresentar as ações laboratoriais, avaliar os aspectos evolutivos do sorodiagnóstico e traçar a trajetória epidêmica da sífilis no contexto social do Brasil colonial à atualidade.

Referencial histórico

Estudos científicos apontam três hipóteses geográficas referentes à América, à África Meridional e à Ásia para o surgimento da sífilis. A existência de alterações ósseas de natureza sífilítica, em fósseis americanos pré-colombianos (1492) reforça a possibilidade da origem americana. Assim, a doença foi da América para a Europa levada pelos marinheiros de Colombo. Outra possibilidade foi a introdução da doença por meio de Átila e Tarmelão (1450 d.C), conforme indícios da teoria asiática, que considerou as características relatadas pelo médico chinês Hongty (2.637 a.C)^{1,2}.

O primeiro a registrar o aspecto contagioso da doença e usar o termo sífilis foi Girolamo Fracastoro (1530) no seu livro “*Syphilis sive morbus gallicus*” (Sífilis ou doença francesa), confirmado na 2ª metade do século XIX, com a teoria bacteriana de Pasteur¹³. Em 1539 surgiu o nome Mal Serpentino empregado por Diaz de Ysla. Jean Fernel, em 1579 usou o termo Lues (do latim peste ou epidemia) e no século XVI Jacques de Béthencourt, denominou-a de *Morbus Venereus*. Neste período, a sífilis era considerada a doença do estrangeiro e assim, recebeu várias denominações como: Mal Francês; Gálico; Polonês; Germânico; Espanhol; Cristão e Mal de Nápoles¹⁴. No século XV com o desbravamento de muitas regiões pelos europeus, encurtamento das distâncias entre cidades e continentes, consequente mobilidade, migrações massivas e contato entre as populações de diferentes regiões, facilitaram que a sífilis se espalhasse pelos continentes explorados². Até o fim do século XV, quando ocorreu a primeira epidemia de sífilis, a doença era desconhecida e sua disseminação esteve diretamente relacionada com a campanha militar do exército de Carlos VIII, o que ocorreu em menos de dez anos¹⁴. No final do século XVIII grande parte da população europeia foi dizimada pelas epidemias de diversas doenças incluindo a sífilis¹⁵.

Na segunda metade do século XIX a Europa passa por intenso crescimento urbano, expansão econômica e industrial e a sífilis passa a ser considerada um problema de saúde pública. Assim, houve interesse e avanço na pesquisa científica com a conclusão de que a sífilis era transmitida por meio das relações sexuais. Tal constatação induziu a mudança

de comportamentos e regulamentações de medidas de combate e prevenção à sífilis¹⁶.

Por seu caráter venéreo foi associada aos desejos carnis, ao pecado e a punição divina. Os sífilíticos como os leprosos eram segregados e sem atendimento por falta de condições e intenções, por exemplo, o Hospital Geral de Paris incluía no tratamento: “sangrias, banhos, fricções com mercúrio, purgações, jejuns”, além de punições com chicotes. O primeiro tratamento da sífilis foi com mercúrio que se estendeu por 450 anos¹⁴. As pesquisas científicas de Louis Pasteur, na segunda metade do século XIX, relacionavam enfermidades com ação de micro-organismos, abandonando a visão miasmática e higienista e assim, introduzindo novas condutas terapêuticas. A nova visão confirma o caráter contagioso da sífilis e induz a elaboração de medidas preventivas e profiláticas, confirmando que o principal meio de transmissão ocorria pelas relações sexuais^{16,17}.

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, proporcionou mudança e evolução no conceito relativo à definição de doença e também, um caráter curativo eficaz para combater várias epidemias. Embora, tal descoberta, não tenha sido suficiente para conter as epidemias as pesquisas científicas avançaram em direção ao descobrimento dos fatores associados à origem e manifestação em massa.

No final do século XIX, na Europa e no Brasil, criou-se a sifilografia focada no estudo da sífilis. Assim, surgiram as cátedras, os centros de tratamento e os congressos de sifilografia em várias faculdades de medicina¹⁸.

A colonização do Brasil pelos europeus somados aos negros africanos escravizados e trazidos para o continente interferiu na vida social e econômica do povo. A miscigenação, a troca de cultura transformou social e economicamente a colônia e demarcou traços europeus para solidificar os domínios e assim, houve um envolvimento sexual entre as raças^{18,19}. No século XIX a sociedade do Brasil passou por um período de crise com o crescimento das cidades, modernização e industrialização. Porém, a questão da saúde pública ainda era precária. A sífilis ressurgiu como epidemia, o que agravou a situação caótica da sociedade, levando ao pânico¹⁸. Após o período imperial a medicina e

o Estado se aliaram no combate as epidemias com mais embasamentos científicos e motivados pelas descobertas da microbiologia. Surgiram as políticas públicas de saúde com caráter higienista. No início do século XIX começaram as propostas de saneamento, até então negligenciadas pelos portugueses¹⁶.

No Brasil republicano o estado e as autoridades médico-sanitárias passaram por mudanças conceituais em relação à ciência, modernização, doença, ações institucionais de controle e erradicação das doenças e saúde coletiva e individual¹⁸.

A característica deste período foi uma aliança entre estado e ciência com a intensificação das ações institucionais, visando o controle¹⁶.

O agente etiológico foi descoberto em 1905 por Fritz Richard Schaudinn e Paul Hoffmann na Alemanha. *T. pallidum* infecta exclusivamente o homem, não sendo cultivado *in vitro*^{20,21}.

Em 1906, Wassermann, Neisserr e Brueck desenvolveram o primeiro exame sorológico, baseado na reação de fixação de complemento, detectando as reaginas no soro de pacientes com sífilis. Em 1907, foi substituída pela reação de floculação²².

A Saúde Pública teve avanços a partir de 1912, com a criação da primeira sociedade científica de âmbito nacional (Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia) e também, a regulamentação sanitária e campanhas de combate ao “mal venéreo”.

Neste período, foi possível o isolamento da bactéria e diferenciação da sífilis de outras doenças infecciosas, sendo que no período anterior, houve a sífilização social no Brasil como consequência da abolição da escravatura, industrialização e imigração ao país. Somados a miséria, prostituição, desemprego, urbanização das cidades e crescimento populacional, o que contribuiu com a falência da saúde pública e o surgimento de endemias e epidemias de muitas outras doenças graves como a febre amarela e cólera²³.

Em 1920 foi editado o Regulamento Sanitário, baseado nas ideias de Rabelo, que contemplava o planejamento e a expansão das campanhas antivenéreas, tratamento profilático e a criação da Inspeção de Profilaxia da Lepra e das Doenças Venéreas pelo Decreto nº 14.354/1920. Em 1921 foram criados os Institutos de Profilaxia das Doenças Venéreas e Asilo das Madalenas, um hospital para prostitutas sífilíticas, que desvinculado dos programas governamentais mostrou-se pouco efetivo¹⁸.

Com a comprovação da eficácia da penicilina (*Penicillium notatum*) em 1943 no tratamento da doença, o Brasil avança na política de saúde pública iniciada em 1920, em consonância com as aspirações do Estado Novo. Em 1940, promove a 1ª Conferência Nacional de Defesa Contra a Sífilis e assim, nesse período a sífilis esteve próxima à erradicação¹⁸.

Na década de 1960 com a conjuntura política mundial destaca-se o uso de drogas ilícitas, a liberalização sexual, censura e repressão política e protestos populares. Na década de 1980 a situação é agravada com o aparecimento do HIV. De 1990 a 2000 houve uma epidemia de sífilis entre HSH e aumento de casos notificados entre os heterossexuais.

Em 1998, o genoma do *T. pallidum* subespécie *pallidum Nichols* foi sequenciado e identificado à família de genes *Treponemapallidumrepeat-tpr(A-L)*, com sete subtipos. Estudos de Sutton et al²⁴ e de Pillay et al²⁵ identificaram o gene *arp* com 14 subtipos. Esses dados formaram a base para o desenvolvimento da técnica de PCR.

Fatores históricos repetem-se como a superpopulação, urbanização, transformando o cotidiano da população de tempos em tempos. Os fenômenos sociais contemporâneos como a globalização e a tecnologia refletem diretamente no modo de vida da população, que seguem paralelos ao desemprego, miséria e marginalização social. Como consequência, surgem as endemias com características semelhantes das ocorridas no passado²⁶.

Aspectos epidemiológicos

A OMS estima que ocorram 12 milhões/ano de novos casos de sífilis em todo o mundo, onde homens e mulheres entre 15 e 50 anos são os mais afetados²⁷.

A África subsariana tem a mais elevada prevalência com quatro milhões/ano. Os demais continentes como: América do Sul e Central, Europa e América do Norte tem a prevalência decrescente. No Brasil a estimativa é de 967 mil casos novos/ano.

O aumento da incidência da sífilis adquirida (SA), nos países onde parecia estar controlada, teve como consequência o agravamento da situação atual da SC²⁸.

A situação epidemiológica da sífilis no mundo é variável, sendo estimado com base no estudo da sífilis na gravidez. Dados globais de 2010 indicaram que a cobertura do pré-natal foi apenas 61%. Dados

mais otimistas foram observados nos países do Caribe (82%) e do Cone sul (76%), incluindo o Brasil^{29,30}.

Desde 1986, no Brasil, por meio da PM 542/1986²⁹ instituiu-se a notificação compulsória da SC em todo o território nacional. A PM 33/2005³¹

tratou da notificação da SG e a PM nº 2.472/2010³² da SA²⁷. No Brasil a situação epidemiológica recente (2010/2017) revelou com os casos notificados o progressivo aumento nas taxas de incidência da SA, SG e SC conforme **Tabela 1**³³⁻³⁶.

Tabela 1. Casos notificados no Brasil, Estado de SP, *DRS-XV, no período 2010-2016; Situação epidemiológica do Brasil em 2011 e 2017 da Sífilis Adquirida (SA), Sífilis Gestacional (SG), Sífilis Congênita (SC)

SÍFILIS	Casos notificados			Situação Epidemiológica do Brasil	
	2010-2016			2011	2017
	Brasil (100%)	Estado de SP (% do total nacional)	*DRS-XV (% do total estadual)	Taxa de detecção SA /100mil habitantes	
Adquirida (SA)	299.540	117.113 (39,1)	5.104 (4,4)	9,4	58,1
				Taxa de detecção SG /mil nascidos vivos	
Gestacional (SG)	158.534	36.202 (22,8)	869 (2,4)	4,7	17,2
				Taxa de incidência SC /mil nascidos vivos	
Congênita (SC)	99.161	16.977 (17,1)	491 (2,9)	3,3	8,6

Fonte: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>

<http://www.saude.sp.gov.br/centro-de-referencia-e-treinamento-dstaids-sp/publicacoes/boletins-epidemiologicos>

*DRS-XV: Departamento Regional de Saúde de São José do Rio Preto, região de abrangência do CLR-IAL de SJRP-X

Evolução na definição de casos

A definição de caso sob investigação reúne um conjunto específico de critérios os quais o investigado se enquadra. Porém, essa definição sofre modificações ao longo do tempo devido à evolução dos conhecimentos específicos do agravo e seus aspectos epidemiológicos.

Para a definição de caso de SC usava-se o “critério Kaufman” que era baseado nos dados clínico-sorológicos. No Brasil, esse critério foi utilizado de 1983 até 1988 como padrão para a definição de casos de SC. Porém, os estados tinham autonomia para estruturar as ações de vigilância epidemiológica da SC³⁷.

Na década de 1980 o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nos Estados Unidos da América (EUA), estabeleceu outro critério para definição de caso, pela dificuldade do diagnóstico na criança e consequências do tratamento tardio³⁸. Em 1989 essa definição foi revisada e os resultados

dos testes sorológicos, o quadro clínico e história de tratamento das mães, foram considerados para definir os casos como: confirmados e presumíveis. A adoção deste critério mais sensível aliado à busca ativa fez com que a incidência de SC passasse de 4,3 casos/100 mil nascidos vivos, em 1983, para 107 casos/100 mil nascidos vivos, em 1991, nos EUA³⁸.

O Plano de Ação Regional nas Américas para a eliminação da SC, em 1991, foi definido pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) com base no número de casos/ano do continente americano (cerca de 240.000 casos/ano), possibilidade de transmissão vertical (prevenível e tratável), tratamento da gestante e prevenção da reinfecção. A OPAS padronizou os critérios e apresentou uma nova definição de caso proposta pelo CDC e assim, os países membros adotaram os seguintes métodos e estratégias: desenvolvimento e o fortalecimento do sistema de Vigilância Epidemiológica (VE) da SC de forma ativa e o fortalecimento da capacidade dos serviços de pré-natal³⁰.

Em 1992 o Brasil, por meio do Ministério da Saúde (MS), assume a SC como um problema de saúde pública com vistas à eliminação. Em 1993 lançou o documento “Bases Técnicas para a Eliminação da SC”, cuja meta visava um coeficiente de incidência menor ou igual a um (01) caso por 1.000 nascidos vivos até o ano 2000. Nesse período a definição da SC era baseada nos exames físico e radiológico, resultados laboratoriais e acompanhamento de dados sorológicos³⁷.

Para fins de vigilância epidemiológica os critérios vigentes de definição de casos de SA, SG, e SC foram estabelecidos em setembro de 2017:

1. Foram incluídas as mulheres diagnosticadas com sífilis no pré-natal³⁰, no parto e/ou no puerpério como casos de SG e não mais como SA. Assim, devem ser notificados os casos: assintomáticos (sem registro de tratamento prévio) e sintomáticos que apresentem pelo menos um teste reagente (treponêmico ou não treponêmico com qualquer titulação) e, independentes da sintomatologia apresentem teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente;

2. Foi desconsiderado o tratamento da parceria sexual da mãe e definidos como casos a serem notificados os: recém-nascidos, natimortos ou abortos de mulheres com sífilis não tratadas ou tratadas de forma inadequada e, crianças com menos de 13 anos que apresentem: (a) teste não treponêmico reagente e alteração clínica, ou líquórica ou radiológica de SC e, (b) títulos de teste não treponêmicos do lactente maiores do que os da mãe (pelo menos duas diluições de amostras de sangue periférico, coletadas simultaneamente);

3. Devem ser notificados como casos de SA os: assintomáticos que apresentem teste não treponêmico e treponêmico reagentes e, sintomáticos com pelo menos um teste reagente (treponêmico ou não treponêmico)^{39,40}.

Transmissão e manifestações clínicas

Pode ser transmitida, principalmente, por via sexual e vertical. De acordo com as diretrizes do MS para o controle da SC, desenvolvidas pelo Programa Nacional de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (PN-DST/Aids), a probabilidade de transmissão vertical depende do estágio da doença na mãe e da duração

da exposição ao feto no útero. A transmissão será maior nas fases iniciais, quando há “espiroquetemia” na circulação. Infecção mais antiga leva à formação progressiva de anticorpos pela mãe, atenuando a infecção no conceito e produzindo lesões mais tardias na criança. Também, a presença de lesões ativas pode contaminar o feto na passagem pelo canal do parto⁴¹.

Aspectos sociais, biológicos, culturais e comportamentais são fatores que podem influenciar na transmissibilidade e ocorrência da sífilis e, está associada à pobreza, infecção pelo HIV, abuso de drogas e subutilização do sistema de saúde. Incluindo ainda, fatores de riscos individuais de gestantes adolescentes, raça/cor não branca, baixa escolaridade, história de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), história de sífilis em gestações anteriores, múltiplos parceiros e baixa renda^{5,42}.

Manifestações clínicas mais comuns da SC:

Aborto espontâneo/natimorto/hidropisia fetal (em 40% dos casos de sífilis contraída durante a gestação); Rinite ou descarga nasal (em 40% dos casos); Rash cutâneo (em 50% dos casos); Neurosífilis (em 50% dos casos); Alterações musculoesqueléticas (em 25% dos casos); Dentes de Hutchinson e Surdez neurossensorial⁴³.

Manifestações clínicas da sífilis na gestação nos seguintes estádios:

O período de incubação é assintomático e inicia pelo contato da espiroqueta no local da inoculação. Em seguida, ocorrem os estádios: primário - Sífilis recente, geralmente se manifesta como um nódulo indolor único no local do contato, que se ulcera rapidamente, formando o cancro duro; secundário: nessa fase da doença, são comuns sinais e sintomas sistêmicos da infecção, mimetizando manifestações clínicas de outras enfermidades e, dessa forma, sendo frequentemente confundida com outros diagnósticos. Podem ocorrer erupções cutâneas em forma de maculas (roséola) e/ou pápulas; latente período em que não se observa nenhum sinal ou sintoma clínico de sífilis, terciária: estágio menos frequente na atualidade, é comum o acometimento do sistema nervoso e cardiovascular e a formação de gomas sífilíticas⁶.

A infecção não confere imunidade, portanto a reinfecção é de acordo com a exposição e até o momento não há vacina. Os sinais, o tempo de apresentação, os sintomas da sífilis variam dependendo do estado imunológico do hospedeiro e da terapia antimicrobiana para outros patógenos^{6,44}. Ressalta-se que quando não tratadas, cerca de 40% das pessoas com sífilis progredirão para a cura espontânea, outros 30% permanecerão em estado de latência por toda vida e as restantes (30%) evoluirão para sífilis terciária⁴⁵.

Evolução do diagnóstico laboratorial

Testes Diagnósticos

O diagnóstico da sífilis é baseado na história clínica e epidemiológica, sintomatologia e exames complementares. Para o sorodiagnóstico utilizam-se exames diretos; testes imunológicos e métodos de biologia molecular^{46,47}.

Princípios e Técnicas laboratoriais

1. Exames diretos

1.1. Exame em campo escuro

Realizado por microscopia em campo escuro, não requer coloração específica. É considerado o teste mais eficiente e de baixo custo para o diagnóstico direto da sífilis^{10,45,48}.

1.2. Pesquisa direta com material corado

Métodos microscópicos menos sensíveis que os de campo escuro: Fontana-Tribondeau; Burri; Levaduti e Giemsa.

2. Testes imunológicos

2.1. Não treponêmicos - Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)

Detectam anticorpos (Ac) não treponêmicos (anticardiolipina) não específicos. Floculação rápida no soro para antígeno não treponêmico na pesquisa de reaginas (Ac IgM e IgG inespecíficos contra cardiolipina liberada pelos treponemas). Possibilita a titulação que é importante no controle do tratamento. Podem ocorrer baixos títulos em pacientes corretamente tratados (cicatriz sorológica)¹⁰.

2.1.1. Rapid Test Reagin (RPR)

Baseia-se no VDRL, com modificações, possibilitando a utilização no plasma. Podem ser: qualitativo - presença ou não de Ac não específico (não

reagente/reagente) realizado no soro puro e diluído 1/8 (para detectar o efeito pró-zona); quantitativo - estima a quantidade de Ac presentes em função da diluição seriada da amostra. As diluições (títulos) são informações importantes para estabelecer a fase da infecção e também, a resposta ao tratamento^{10,49}.

2.2. Treponêmicos

Detectam Ac específicos para os antígenos do *T. pallidum* (geralmente IgM e IgG)

2.2.1. *Treponema pallidum* Hemagglutination Test (TPHA)

O teste de hemaglutinação indireta ou passiva baseia-se na ligação dos anticorpos treponêmico com hemácias que contém na superfície antígenos de *T. pallidum* (cepa Nichols). Aglutinação: identifica anticorpos treponêmicos (suspensão de hemácias de aves sensibilizadas com componentes solúveis de *Treponema pallidum*, usando como diluente uma solução contendo azida sódica 0,1%).

2.2.2. Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-abs)

A reação é de absorção ou bloqueio de anticorpos não específicos presentes no soro, pela utilização de treponemas saprófitos (treponema de Reiter). Imunofluorescência indireta (microscópio de fluorescência): utiliza lâminas nas quais são fixados antígenos do *T. pallidum*; antigamaglobulina G humana marcada com isotiocianato de fluoresceína⁵⁰.

2.2.3. Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA)

Os testes imunoenzimáticos utilizam suportes sensibilizados com antígenos totais de *T. pallidum* ou componentes antigênicos sintéticos de *T. pallidum*^{10,50}.

2.2.4. Quimioluminescência (variação do método ELISA)

O teste de imunoensaio mede diretamente a quantidade de luz que a reação ácido-base do marcador quimioluminescente, éster de acridina (EA), emite.

2.2.5. Testes rápidos (TR)

São testes imunocromatográficos qualitativos, de execução, leitura e interpretação do resultado que ocorrem em 30 minutos, sem a necessidade de estrutura laboratorial. Utilizam antígenos do *T. pallidum* e um conjugado composto por antígenos recombinantes de *T. pallidum* que são ligados a um agente revelador¹⁰.

2.3. Testes Moleculares

2.3.1. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Baseia-se na síntese de um fragmento específico de DNA que resulta na multiplicação exponencial do fragmento, por meio de ciclos sucessivos de repetição até que tenha quantidade suficiente de produto amplificado para sua detecção (amplificação de ácidos nucleicos)^{46,51}.

2.3.2. Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR-TR)

Utiliza sondas de hibridação marcadas com fluorômetros para detecção dos fragmentos amplificados. A amplificação e detecção de DNA ocorrem em uma única etapa diminuindo a possibilidade de contaminação^{46,47}.

Tratamento

No início do século XVIII, o tratamento era empírico utilizando mercúrio, arsênio, bismuto e iodetos. Tais tratamentos eram de baixa eficácia e alta toxicidade. Valendo-se do conceito da pouca resistência do treponema ao calor, utilizavam também, tratamentos com base no aumento da temperatura corporal (banhos quentes) e inoculação de plasmódios na circulação (malarioterapia)¹⁶. Em 1909 Sahachiro Hata e Paul Erlich (Prêmio Nobel/1913), na Alemanha, estudaram cerca de 3.000 compostos derivados de arsênio. Assim, sintetizaram o composto de número 606 que se mostrou mais potente e seguro para o tratamento (nome comercial: Salvarsan). Em 1913 sintetizaram o de número 914, denominado Neosalvarsan. Surgiu então, o primeiro quimioterápico da história da medicina⁴⁹.

A história e os procedimentos começaram a mudar a partir da identificação do agente etiológico, na Europa, e a descoberta do poder bactericida do fungo *Penicillium notatus*, por Fleming em 1928. Mas, a penicilina só foi utilizada pela primeira vez com sucesso para o tratamento da enfermidade, em 1943^{9,49}. Foi a responsável pela revolução terapêutica da sífilis e diminuição da incidência que era de 72 casos/100 mil habitantes em 1943 para quatro em 1956⁵².

A penicilina mudou a história da sífilis e indiretamente da medicina e da humanidade, inaugurou uma nova era, a dos antibióticos. A sífilis pode, então, ser tratada e até nos dias atuais o medicamento é utilizado com sucesso, pois, não apresenta perfil de resistência treponêmica à droga. Embora uma pequena parcela da população apresente hipersensibilidade à penicilina

existe a alternativa de utilizar seus derivados. Exceção são os fetos que devem ser tratados exclusivamente com a penicilina^{43,49,53}.

Torna-se pertinente registrar, porém não abordando o aspecto ético da pesquisa, o famoso Estudo Tuskegee que ocorreu entre 1932 e 1972 cujo objetivo foi observar a evolução da doença, livre de tratamento. Essa pesquisa envolveu 600 homens negros, 399 com sífilis e 201 sem a doença. Ao longo do estudo 40 esposas e 19 recém-nascidos foram contaminados. Após 40 anos de acompanhamento havia 74 sobreviventes. A instituição responsável pela condução do projeto, nas suas últimas etapas, foi o CDC. Desse projeto resultaram 13 publicações fundamentando o objetivo do estudo⁵⁴.

No Brasil o tratamento da sífilis é baseado nos Protocolos: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral as Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (PCDT-IST)/2015; e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais (PCDT-TV)/2019^{6,43}.

Políticas públicas

A OPAS entre 1983 e 1985 promoveu reuniões técnicas de intercâmbio que culminaram, em 1986, na constituição do Núcleo de Aids para a elaboração dos Programas nos países latino-americanos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2000 propôs a meta de eliminação da SC para alcançar, em 2015, os “Objetivos de Desenvolvimento do Milênio” (ODM) com índices de 0,5 caso de SC/1.000 nascidos vivos. Em 2002 propôs um plano de ação concreto para alcançar tal índice, o que ainda não ocorreu. Assim, os objetivos continuam com a intensificação de ações e estratégias efetivas centradas principalmente na atenção básica à saúde^{41,44}.

Ações e estratégias no Brasil

Em 1988 foi criado o PN-DST/Aids com o objetivo de enfrentar a epidemia. Na década de 1990 a política nacional para doenças sexualmente transmissíveis (DST) estava voltada para intensificar a assistência farmacêutica, garantir o acesso universal gratuito aos medicamentos e exames laboratoriais necessários para o monitoramento do tratamento, na rede pública de saúde.

O MS por meio do PN-DST/Aids teve atuação relevante nos anos de 1992 a 1999 com os seguintes

destaques: (1992) cria um novo plano estratégico do Programa Nacional incluindo financiamento com o Banco Mundial, que se estendeu de 1998 a 2002. Tais recursos contribuíram para a melhoria da qualidade do diagnóstico, tratamento e assistência aos portadores de DST/Aids, que propiciaram condições favoráveis sem precedentes no país⁵⁵; (1993) publica o “Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis”, revisa a Ficha de Investigação Epidemiológica da SC, e inicia a notificação da SC por meio do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN); (1995) participa da 116ª Reunião do Comitê Executivo da OPAS, esboça o Plano de Ação para Eliminação da SC (Resolução CE 116.R3 da OPAS) com meta de 0,5 caso/1.000 nascidos vivos até 2000; (1996) implanta medidas de controle da SC; (1997) adequa a meta de eliminação à política nacional de controle e assume um 01 caso /1.000 nascidos vivos; (1999) avalia os critérios para definição de caso e inclui o parceiro no tratamento.

De 2000 a 2015 o MS realizou as seguintes ações: (2000) publica a PM nº 569/GM/MS/2000⁵⁶ do Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento preconizando exame, ofertando teste anti-HIV, com o objetivo de desenvolver ações preventivas e assistência à gestante e ao recém-nascido (RN). Pela nova proposta de intervenção já no pré-natal, muda o conceito de tratar a criança infectada que vigorava desde 1992; (2003) revisa a definição de caso de SC e estabelece critérios mais rigorosos para registro no SINAN; (2004) entra em vigor a nova definição de caso e o conceito de mãe com sífilis, como critério laboratorial, o teste não treponêmico com qualquer título, na ausência do teste treponêmico, e o histórico de tratamento inadequado³⁷. Na sequência publica a PM nº 766/GM/MS/2004⁵⁷ que expande a oferta do teste VDRL para as parturientes internadas; (2005) publica a PM nº 33/GM/MS/2005³¹ tornando a SG agravo de notificação compulsória e o PN-DST/Aids desenvolve protocolo que visa efetivar as medidas preconizadas pelo MS como a: notificação compulsória da SC, desde 1986, para todos os casos detectados, incluindo natimortos e abortos por sífilis, e intensificação das medidas de prevenção à doença^{29,52}. Para tanto implantou triagem, diagnóstico e tratamento imediato de SC nas situações: prevenção e educação sexual (antes e durante a gravidez), exames clínicos indicados para o diagnóstico para ambos os

parceiros e, controle da SC a partir da efetividade de consultas na assistência pré-natal com exames clínicos, para ambos os parceiros, ao longo do puerpério⁴¹. De modo particular, em 2007, o estado de São Paulo (ESP) lança o Plano de Eliminação da Transmissão Vertical da Sífilis, intensificando as ações na atenção básica e incorporou em 2010, as metas para eliminação da transmissão vertical do HIV (Plano de Eliminação da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis)^{41,44}. Em (2011) lança o programa “Rede Cegonha” que amplia o acesso ao diagnóstico precoce de sífilis em gestante e implanta os testes rápidos para o diagnóstico do HIV e triagem da sífilis no âmbito da Atenção Básica como estratégia para esses diagnósticos, assegurando à mulher e à criança o direito à atenção humanizada durante o pré-natal, parto/nascimento, período pós-parto, atenção infantil em todos os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS)⁵⁸. Visando alcançar as metas estabelecidas, em 2010, pela OPAS e pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), cujo objetivo era a redução da taxa de transmissão vertical da incidência de SC para menos de 0,5 caso por 1.000 nascidos vivos até 2015³⁰. Em 2013, o ESP intensifica a captação precoce da gestante para o pré-natal por meio do Programa Estadual de DST-Aids de São Paulo (PE-DST/Aids-SP) visando o monitoramento sorológico; o rastreamento de sífilis em gestantes; o tratamento adequado para a fase da doença da gestante e parceiro sexual; o registro do tratamento e dos resultados dos exames no cartão do pré-natal; e o cuidado a parturiente e RN^{41,44}; (2015) publica o PCDT-IST⁶, onde o termo infecções sexualmente transmissíveis passou a ser adotado acompanhando a comunidade científica, OMS e OPAS. Esse documento direcionou os gestores para estratégias de atenção integral, eficaz e resolutiva. Assim, orientou o manejo programático e operacional, as ações dos profissionais de saúde na triagem, diagnóstico e tratamento. Nas ações de prevenção enfocou a população sobre a possibilidade de ter e transmitir uma infecção, mesmo sem sinais e sintomas.

Entre 2016 e 2018 destacam-se: (2016) para a redução da prevalência da SC publica a PM nº 2.012/2016¹², que preconiza a testagem para sífilis no primeiro e terceiro trimestres da gestação. Na maternidade, realizar um teste treponêmico ou não treponêmico, laboratorial ou rápido, em

toda mulher admitida para parto (nascido vivo ou natimorto) ou curetagem (após aborto). Nas gestantes positivas o controle mensal de tratamento e cura deve ser até o parto; (2016) o MS publica a PM n° 204/2016⁵⁹ onde define uma lista de doenças sexualmente transmissíveis de notificação compulsória, incluindo a sífilis; (2017) para fins de vigilância epidemiológica altera os critérios de definição de casos de SASG.

O conjunto das ações inseridas nos serviços de atenção básica, por meio dos programas de saúde, identifica os casos, possibilita o tratamento precoce (gestante e parceiro sexual) e desenvolve medidas de prevenção⁶⁰.

Atuação do Laboratório de Saúde Pública

O Laboratório de Saúde Pública (LSP) tem a missão de contribuir com as soluções pertinentes para os principais agravos que comprometem a saúde do cidadão, e alimentar o sistema de saúde com as informações para a tomada de decisões, quanto às medidas de controle a serem adotadas pela sociedade e pelos órgãos de vigilância para o bem-estar da coletividade.

Estudos laboratoriais e populacionais integrados aos órgãos de Vigilância Sanitária (VS) e Vigilância Epidemiológica (VE), conferem objetividade às ações e controle de agravos de saúde pública. Este conjunto de ações tem o reconhecimento legal do direito a integralidade da saúde, por meio do SUS, o qual dispõe de uma rede de instituições de ensino e pesquisa que interage com os serviços de saúde. Destacando o controle das IST com a fundamental atuação dos LSP.

O Instituto Adolfo Lutz, instituto de pesquisa, ensino e referência de laboratório de saúde pública do ESP tem importante papel nas ações de controle da sífilis. Realiza o diagnóstico laboratorial rápido e confiável, emite os dados para a VE e elabora ações junto aos outros serviços de saúde, conforme a PM n° 25/2011⁶¹ da Coordenadoria de Controle de Doença (CCD) da Secretaria de Estado da Saúde (SES/SP), que dispõe sobre as medidas a serem seguidas em testes laboratoriais para o diagnóstico da sífilis. Para a definição dos resultados o laboratório segue o fluxograma laboratorial da sífilis descrito na PM n° 2.012/2016¹².

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz (CEPIAL): Parecer n° 1295964; N° de CAAE: 49309115.7.0000.0059. Foi dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que, os dados (previamente codificados para garantir o sigilo e a confidencialidade) foram extraídos dos relatórios, tabelas, gráficos para a formação de série histórica e projeções.

Para o histórico da sífilis foram revisados artigos científicos indexados nas bases de dados PubMed-National Library of Medicine (EUA), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PAHO (PanAmerican Health Organization), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google. Obtidos por meio de descritores isolados e agrupados como: sífilis, sífilis congênita, sorodiagnóstico da sífilis, saúde pública. A revisão resultou em 200 publicações analisadas e 63 selecionadas entre artigos científicos, Boletins Epidemiológicos, Manuais Técnicos e Portarias, que abordaram os temas pertinentes. A coleta desses dados foi por meio de leitura exploratória, seletiva, analítica e interpretativa.

Para o estudo retrospectivo (descritivo e quantitativo) dos dados laboratoriais foram compilados 12.328 resultados oriundos dos relatórios de produção, de março de 2005 a dezembro 2016, do CLR-IAL-SJRP-X, que é o Laboratório de Referência (LR) e, dos Laboratórios Regionais de Apoio (LRA) de: Jales, Fernandópolis, Votuporanga. Assim, foram analisados: dados quantitativos referentes aos tipos de testes, número de diluições seriadas; relatórios dos resultados sorológicos emitidos pelos LRA e, situações futuras de curtos e curtíssimos prazos (2050; 2020).

O CLR-IAL-SJRP-X realizou a confirmação dos testes sorológicos das amostras coletadas e triadas nos LRA, assistindo os 102 municípios, abrangidos por dois Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE-XXIX - São José do Rio Preto e GVE-XXX - Jales) que compõem os diferentes serviços do Departamento Regional de Saúde XV (DRS-XV) cujas regiões totalizam uma população de 1.493.835 habitantes^{33,34,62}.

Evidenciou assim, que o estudo contribuiu para estabelecer um panorama do diagnóstico laboratorial da sífilis com a implantação dos fluxogramas I-A e

I-B da PM/2011¹¹ estabeleceu uma série histórica de 2005 a 2016 e formulou estratégias para a melhoria da qualidade no diagnóstico da sífilis, detectando-se os pontos vulneráveis no diagnóstico laboratorial da doença.

Tratou-se de uma revisão integrativa, que sintetizou a evolução histórica da doença (aspectos epidemiológicos, evolução do tratamento e do diagnóstico laboratorial); quantificou dados do diagnóstico laboratorial (construção da série histórica com dados dos relatórios de produção).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo apresentou limitações em relação às amostras, pois elas foram originárias dos LRA que resultaram, inicialmente, em testes indeterminados, positivos e/ou que geraram dúvidas técnicas.

Com base no Relatório da rotina laboratorial (relatórios de produção) foi possível avaliar as amostras testadas e dividir em quatro períodos cronológicos, conforme dados apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Distribuição do número de amostras testadas na triagem, controle de tratamento, por período estudado e teste aplicado; Resultado do Plano Piloto (implantação do teste treponêmico TPHA) com as amostras VDRL reagentes do 1º período

Períodos	Testes	Amostras testadas			Conclusão do laudo			
		Triagem	Controle de Tratamento	Teste não realizado	Plano Piloto	Reagente	Não Reagente	Indeterminado
1º	VDRL	7601(100%)	Sem informação	---		602 (7,9%)	6999(92,1%)	----
2º	VDRL+TPHA	2272(100%)	Sem informação	---		191(8,4%)	2033(89,5%)	48(2,1%)
3º	VDRL + 2 testes treponêmicos (Fluxograma I-A)	1062(100%)	35(3,3%)	31(2,9%)		535(50,4%)	409(38,5%)	52(4,9%)
4º	Quimioluminescência (Fluxograma I-B)	1393(100%)	90(6,5%)	95(6,8%)		872(62,6%)	302(21,7%)	34(2,4%)
Plano Piloto	TPHA				602 (100%)	474 (78,7%)	128(21,3%)	---

Fonte: próprio autor

Caracterização dos períodos estudados:

1º Período

Março 2005 a junho 2007, quando a triagem sorológica era realizada só com o teste VDRL, no CLR-IAL-SJRP-X e nos LRA;

2º Período

Julho a dezembro de 2007, com a descentralização foi acrescentado na rotina dos LRA o TPHA;

3º Período

Janeiro 2012 a agosto 2014, com a consolidação da descentralização e a implantação do fluxograma I-A PM nº 3.242/2011¹¹, introdução do segundo teste treponêmico no CLR-IAL-SJRP-X;

4º Período

Setembro 2014 a dezembro 2016, com a implantação do fluxograma I-B e introdução do teste imuno ensaio quimioluminescente (IQ).

No primeiro período, na triagem, os títulos variaram de 1/1 até 1/1024 e, 45,1% (325) das diluições sucessivas necessárias para definir essa titulação, nos LRA, foram diferentes das realizadas no LR, tratando-

se da mesma amostra. Um número expressivo que denotou dificuldade para definir a reatividade do teste. A testagem sorológica só com o teste não treponêmico leva a uma perda do rastreamento da sífilis primária, latente e sífilis tardia, principalmente, devido à baixa sensibilidade do teste. A implantação conjunta do teste treponêmico (TPHA) trouxe mais rigor em relação aos resultados falso-positivos dos não treponêmicos. Com o intuito de prever o impacto da implantação do TPHA, como testagem sorológica confirmatória, a equipe do CLR-IAL-SJRP-X desenvolveu um plano piloto em junho de 2007, testando novamente amostras com resultados VDRL positivos, que originou os dados da **Tabela 2**. Assim, a partir de 2007 foi acrescentado na rotina dos LRA o teste TPHA com o objetivo de acelerar a definição do resultado, pois o fator tempo é crucial para o início do possível tratamento.

No segundo período, em termos de sorodiagnóstico observou-se que com a introdução de mais um teste treponêmico acarretou em 48 (2,1%) testes indeterminados assim denominados, pois apresentaram

resultados discordantes entre os testes treponêmicos e não treponêmicos. Tais resultados contribuíram para identificar os falso-positivos, que levaram a uma investigação mais criteriosa para a definição do caso.

Para minimizar as limitações particulares de sensibilidade/especificidade dos testes empregados foi introduzido mais um teste treponêmico, conforme PM nº 3.242/2011¹¹, ou seja, empregou-se um teste não treponêmico, como primeiro teste, seguido por dois treponêmicos, com o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo (VPP). A referida portaria, com uma abordagem convencional, também, padronizou a sequência dos testes por meio do fluxograma I-A¹¹.

Para atender o fluxograma I-A¹¹ as amostras com resultados indeterminados nos testes TPHA (provenientes dos LRA) foram submetidas ao segundo teste treponêmico, FTA-abs, (no LR) para definição dos resultados. O que aumentou a possibilidade de detectar falso-negativo no teste treponêmico anterior. Essa situação, do terceiro período, está apresentada na **Tabela 2**.

A introdução do fluxograma I-B¹¹ (quarto período) trouxe o conceito da abordagem reversa à convencional, que inicia a testagem sorológica com o IQ¹⁰. Na prática, define a amostra “não reagente” com apenas um teste. Diferente da iniciada pelo VDRL, que para a mesma definição, utiliza dois procedimentos de diluição (1:1 e 1:8).

Observou-se também, que aumentou a captação dos resultados “reagentes” e diminuiu os “indeterminados”. Definiu melhor o resultado, com menos etapas de testagem e maior rapidez. A introdução do IQ teve impacto orçamentário e na triagem sorológica quanto ao maior número de amostras analisadas, menor tempo para liberação do resultado, maior sensibilidade, eficiência dos ensaios e menor custo/teste. Esta técnica apresenta objetividade e avanço tecnológico, porém podem ocorrer casos de falso-positivos.

Fato observado também foi a crescente taxa de reatividade ao longo dos períodos, que pode ser atribuída ao melhor acesso ao sistema de saúde, aumento do fluxo de amostras na rotina laboratorial, aplicação dos fluxogramas para auxiliar e padronizar o diagnóstico da sífilis. Além, da evolução tecnológica dos testes sorológicos que apresentam maior sensibilidade e especificidade com destaque ao quarto período com a consolidação da IQ (**Tabela 2**).

Dados numéricos de 2017 contabilizam 426 testes de IQ realizados no CLR-IAL-SJRP-X, encaminhados pelos LRA, para sanar dúvidas originárias dos testes VDRL e/ou TPHA. Uma vez que essas leituras são subjetivas e o teste automatizado supera essa subjetividade, pois apresenta especificidade vantajosa na triagem sorológica⁶³.

Dentre os 426 testes automatizados, 46 (10,8%) resultaram em “não reagente” definindo como amostra não reagente para sífilis, conforme o fluxograma I-B de abordagem reversa.

Dados calculados para este estudo demonstraram que para definição do resultado, aplicando o fluxograma I-A, foram necessários em média 2,2 testes/paciente; e 1,7 teste/paciente, para o fluxograma I-B. Tal informação é importante para evitar o desabastecimento dos insumos, visto que, os fluxogramas I-A e I-B são aplicados atual e rotineiramente, de acordo com a infraestrutura do laboratório executor.

No Brasil, de 2012 a junho de 2017, com a implantação do fluxograma I-A (30.12.2011) foram diagnosticados 560.608 (100%) casos de sífilis dos quais 320.570 (57,2%) de SA; 149.227 (26,6%) de sífilis em gestante e, 90.811 (16,2%) de SC.

A tendência para 2020 com projeção de crescimento populacional de 1,9 % e mantendo a taxa de detecção de 58,1 (2017) teremos projetado 123 mil novos casos de SA no Brasil e 37 mil em São Paulo (SP) como sugere os dados da **Tabela 3**.

Esses indicadores permitem avaliar os índices de incidência e são úteis para a estimativa da magnitude do problema e da transmissão da doença. Os dados relativos à detecção de casos são também essenciais para calcular a quantidade de testes laboratoriais necessários para atender a demanda. Uma previsão otimista demandaria aproximadamente 370 mil testes/ano, dos quais 110 mil destinados ao ESP.

O Brasil segue a tendência mundial de queda gradual da população devido as variáveis como fecundidade, mortalidade e migrações³⁴.

Nas distribuições temporal e espacial da sífilis associadas às taxas de detecção e de incidência, apontaram novos casos em todos os cenários da infecção. Esse número está associado aos impactos provocados no Brasil, ESP e DRS-XV. Em particular, a região de São José do Rio Preto (SP) foi determinante no impacto da região de abrangência do DRS-XV (**Tabela 3**).

Tabela 3. Projeção dos casos de sífilis no Brasil, Estado de São Paulo, DRS-XV, 2020 e 2050

População	Brasil			ESP			DRS XV		
	2017	2020	2050	2017	2020	2050	2017	2020	2050
Homens	100.715.551	103.527.689	113.300.060	22.006.254	22.572.327	25.154.242	760.178	772.450	750.729
Mulheres	106.945.378	108.228.003	119.633.216	23.143.349	23.717.006	26.251.736	783.668	797.971	779.241
Total	207.660.929	211.755.692	232.933.276	45.149.603	46.289.333	51.405.978	1.543.846	1.570.421	1.529.970
Taxa de cresc.(%)	0,8	1,9 (0,6/ano)	9,0 (0,3/ano)	0,9	2,5 (0,3/ano)	11,0 (0,4/ano)	0,6	0,6 (0,2/ano)	-2,6 (-0,1/ano)
Casos	2016	2017	nº de novos	2016	2017	nº de novos	2016	2017	nº de novos
	Nº de casos (Taxa ^{1,2,3})			Nº casos (Taxa ^{1,2,3})			Nº casos (Taxa ^{1,2,3})		
SG	38.144	49.013	10.869	8.389	10.560	2.171	212	267	55
¹ TD-SG	(13,3)	(17,2)	(29,3)	(13,9)	(17,5)	(25,9)	(13,3)	(14,5)	(9,0)
SC	21.183	24.666	3.483	3.661	4.073	412	71	112	41
² TI-SC	(7,4)	(8,6)	(16,2)	(601)	(6,8)	(11,5)	(4,2)	(5,4)	(28,6)
SA	90.883	119.800	28.917	31.160	36.011	4.851	1.172	1.515	343
³ TD-SA	(44,1)	(58,1)	(31,7)	(69,9)	(80,5)	(15,7)	(59,5)	(74,8)	(25,6)

Fonte: <http://produtos.seade.gov.br/produtos/projpop/index.php>

<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=9116&t=resultados>

<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>

<http://www.saude.sp.gov.br/centro-de-referencia-e-treinamento-dstaid-sp/publicacoes/boletins-epidemiologicos>

Nota: ¹TD-SG: Taxa de detecção da sífilis em gestantes/1.000 nascidos vivos; ²TI-SC: Taxa de Incidência da sífilis congênita/1.000 nascidos vivos;

³TD-SA: Taxa de detecção da sífilis adquirida/100.000 habitantes

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis embora curável exige ações efetivas das políticas públicas e desafios para a ciência. O conhecimento e a evolução da história contribuem para essas ações. Este estudo demonstrou que existem falhas entre a intenção e os resultados efetivos de ações para controle e erradicação da doença no que se refere à qualidade dos serviços, capacitação de técnicos, ampliação de acesso e educação sexual de profilaxia. Para a adoção do protocolo da PM nº 2.012/GM/MS/2016¹² o estudo identificou as principais barreiras: treinamento deficiente do pessoal técnico dos LRA e das unidades de atendimento; oferta insuficiente do teste rápido; interrupção do abastecimento de kits (faltas periódicas dos testes treponêmicos para o cumprimento do fluxograma) e, acesso deficitário aos serviços de saúde. Novas ações de combate à sífilis efetivadas por meio dos programas de saúde identificam os casos, possibilitam o tratamento precoce (gestante e parceiro sexual) e desenvolvem medidas de prevenção⁶⁰. Para tanto, definir os casos de sífilis com base nos resultados dos testes laboratoriais são essenciais para conhecer o número de casos e sua tendência. O que fundamenta uma das

principais características do LSP que são: contribuir com estudos científicos, alimentar o sistema de saúde, elucidar e monitorar agravos para adequada tomada de decisões sobre políticas públicas.

Com relação aos aspectos evolutivos do sorodiagnóstico observou-se a crescente taxa de reatividade ao longo dos períodos estudados, que pode ser atribuída ao melhor acesso ao sistema de saúde, aumento do fluxo de amostras na rotina laboratorial, aplicação dos fluxogramas para auxiliar e padronizar o diagnóstico da sífilis. Além, da evolução tecnológica dos testes sorológicos que apresentam maior sensibilidade e especificidade com destaque a implantação e consolidação da técnica IQ.

Evidenciou-se, também, que o histórico da evolução da doença permite compreender a situação cultural e epidêmica do passado e projetar tendências. Os fenômenos sociais refletem diretamente no modo de vida da população e os contemporâneos como a globalização e a tecnologia, seguem paralelos com o desemprego, miséria e marginalização social. Como consequência, surgem as endemias com características semelhantes das do século XIX²⁶. As políticas públicas, no passado, focavam as prostitutas e o público masculino

com campanhas específicas. Nos dias atuais essas políticas são ditadas pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV/SVS/MS) que avançam e ampliam o diagnóstico para gestantes, com o objetivo específico do controle da SG e SC. Assim, priorizam o gênero feminino devido sua maior vulnerabilidade e o nível de risco a que está exposto. Apesar dos esforços e da prioridade preconizada pelas políticas públicas de saúde, evidenciou o insucesso no propósito estabelecido de redução da ocorrência da SC. Paralelamente, houve expressivo aumento de casos de sífilis na população sexualmente ativa (homens, mulheres, encarcerados, usuários de droga e homossexuais). Esse grupo sexualmente ativo é de risco potencial de transmissão de sífilis para mulheres em idade reprodutiva. Além, de manifestações graves nos indivíduos acometidos e possibilidade da manifestação da fase terciária da doença. Os dados epidemiológicos corroboram a necessária ampliação dos objetivos do controle da SA com ênfase nessa população específica, para melhor controlar o aumento inevitável da transmissão. O estudo sugere a inserção de políticas públicas específicas para atenção ao grupo de pessoas em idade fértil. Assim, recomenda a inclusão do teste VDRL para o grupo sexualmente ativo em qualquer oportunidade de consulta, independente da especialidade, ampliando a assistência e priorizando o diagnóstico. Dessa forma dimensionará a real situação da doença e proporcionará a base das políticas públicas para o efetivo controle da sífilis.

REFERÊNCIAS

1. Azulay RD. História da Sífilis. *An Bras Dermatol*. 1988;63(1):3-4.
2. Ujvari SC. A história da humanidade contada pelos vírus: Bactérias, Parasitas e Outros Microrganismos. São Paulo (SP): Editora Contexto; 2012.
3. Gribeler APD. A concepção social da sífilis no Brasil: uma releitura sobre o surgimento e a atualidade. [Trabalho de conclusão de Curso/Especialização em Saúde Pública]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17934/000725339.pdf>
4. Rodrigues CS, Guimarães MDC e Grupo Nacional de Estudo sobre SC. Positividade para sífilis em puérperas: ainda um desafio para o Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2004; 16(3):168-75. Disponível em <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/8181/23086.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Pinto VM, Tancredi MV, De Alencar HDR, Camolesi E, Holcman MM, Grecco JP et al. Prevalência de Sífilis e fatores associados a população em situação de rua de São Paulo, Brasil, com utilização de Teste Rápido. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;34:1-54. <https://dx.doi.org/10.1590/1809-4503201400020005>
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral as Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. [acesso 2018 mar 05]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>
7. Araújo MAL, Silveira CB. Vivências de Mulheres com Diagnóstico de Doença Sexualmente Transmissível – DST. *Esc Anna Nery R Enferm*. 2007;11(3):479-86. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ean/v11n3/v11n3a13.pdf>
8. Cavalcante AES, Silva MAM, Rodrigues ARM, Mourão Neto JJ, Moreira ACA, Goyanna NF. Diagnóstico e tratamento da sífilis: uma investigação com mulheres assistidas na Atenção Básica em Sobral, Ceará. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2012;24(4):239-45. <https://doi.org/10.5533/DST-2177-8264-201224404>
9. Valderrama J, Zacarías F, Mazin R. Sífilis materna y sífilis congénita en América Latina: un problema grave de solución sencilla. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16(3):211-7. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2004.v16n3/211-217/es>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.50p. [acesso 2018 mar 06]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>

11. Ministério da Saúde (BR). Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.242, de 30 de dezembro de 2011. Dispõe sobre o Fluxograma Laboratorial da Sífilis e a utilização de testes rápidos para triagem da sífilis em situações especiais e apresenta outras recomendações. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 02 jan 2012. Seção1(1):50-2. [acesso 2018 dez 12]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3242_30_12_2011.html
12. Ministério da Saúde (BR). Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.012, de 19 de outubro de 2016. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 20 out 2016. Seção1(202):25-6. [acesso 2018 dez 13]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/portaria-no-2012-de-19-de-outubro-de-2016>
13. Ferreira LAP, Ramos FR, Assmann S. O encontro de Fracastoro com Descartes: reflexão sobre a temporalidade do método. *Texto Contexto Enferm*. 2010;19(1):168-75. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/tce/v19n1/v19n1a20.pdf>
14. Geraldês Neto B, Soler ZASG, Braile DM, Daher W. A sífilis no século XVI - o impacto de uma nova doença. *Arq Ciênc Saúde*. 2009;16(3):127-9. Disponível em: http://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-16-3/IDJ5.pdf
15. Quérel C. History of syphilis. Braddock J, Pike B. (tradutores). Baltimore (MD): Johns Hopkins University Press; 1990.
16. Cavalcante EDA. A sífilis em Cuiabá: saber médico, profilaxia e discurso moral -1870-1890.[dissertação de mestrado]. Cuiabá (MT). Universidade Federal de Mato Grosso; 2003. Disponível em: <https://docplayer.com.br/115719352-Else-dias-de-araujo-cavalcante-a-sifilis-em-cuiaba-saber-medico-profilaxia-e-discurso-moral-cuiaba.html>
17. Braga J. Luz sobre o mundo microscópico. 5.ed. São Paulo (SP):Editorial Duetto; 2008.
18. Carrara S. Tributo a vênus: a luta contra a sífilis no Brasil, da passagem do século aos anos 40. 20.ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora FIOCRUZ;1996. 339p. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/q6qbq/pdf/carrara-9788575412817.pdf>
19. Freyre G. Casa-Grande & senzala. 48.ed. São Paulo (SP):Global; 2003. Disponível em: https://disciplinas.usp.br/pluginfile.php/229314/mod_resource/content/1/Gilberto%20Freyre%20-%20Casa-Grande%20e%20Senzala.pdf
20. Magalhães DMS, Kawaguchi IAL, Dias A, Calderon IMP. A sífilis na gestação e sua influência na morbimortalidade materno-infantil. *Com. Ciências Saúde*. 2011;22(Sup.1):543-54. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/sifilis_gestacao.pdf
21. Souza EM. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. *An Bras Dermatol*. 2005;80(5):547-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n5/v80n5a17.pdf>
22. Rotta O. Diagnóstico sorológico da sífilis. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3):299-302. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n3/v80n3a14.pdf>
23. Carrara S. A geopolítica simbólica da sífilis: um ensaio de antropologia histórica. *Hist. Ciênc Saúde-Manguinhos*. 1996;3(3):391-408. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/S0104-59701996000300002>
24. Sutton MY, Liu H, Steiner B, Pillay A, Mickey T, Finelli L et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in an Arizona County with increasing syphilis morbidity: use of specimens from ulcers and blood. *J. Infect. Dis*. 2001;183(11):1601-6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1086/320698>
25. Pillay A, Liu H, Ebrahim S, Chen CY, Lai W, Fehler G, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in South Africa: cross-sectional studies. *J Clin Microbiol*. 2002;40(1):256-8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1128/jcm.40.1.256-258.2002>
26. Milanez H, Amaral E. Porque ainda não conseguimos controlar o problema da sífilis em gestantes e recém-nascidos? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(7):325-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n7/a01v30n7.pdf>
27. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais-DIAVH/SVS/MS. Boletim Epidemiológico - Sífilis; 2016;47(35):1-29. [acesso 2018 mar 07]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2016>

28. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(7):456-66. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01061-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01061-8)
29. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 542 de 22 de dezembro de 1986. Inclui na relação constante da Portaria Ministerial 608/Bsb, de 28 de outubro de 1979, a síndrome de imunodeficiência adquirida SIDA/AIDS e a Sífilis Congênita, e os casos confirmados de AIDS e Sífilis Congênita deverão ser obrigatoriamente notificados às autoridades sanitárias. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 24 dez 1986. Seção 1(198):27. Disponível em: http://www3.crt.saude.sp.gov.br/arquivos/arquivos_biblioteca_crt/Portarian542de22dez86.pdf
30. Organización Panamericana de La Salud - OPAS. Análisis de la situación al año 2010: eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en la Región de las Américas; 2012. [acesso 2018 mar 08]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49413>
31. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 33, de 14 de julho de 2005. Resolve incluir à Lista Nacional de Agravos de Notificação compulsória, os casos suspeitos ou confirmados de Doença de Creutzfeldt-Jacob; Sífilis em Gestantes; Síndrome Febril Ictero-hemorrágica Aguda; e Eventos Adversos Pós-Vacinação, conforme disposto no Anexo I desta Portaria. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 15 jul 2005. Seção 1(135):111. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html
32. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 2.472 de 31 de agosto de 2010. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelecer fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 01 set 2010. Seção1(168):50-1. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472_31_08_2010.html
33. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE. Projeção populacional 2020 e 2050 - DRS XV. [acesso 2019 fev 04]. Disponível em: <http://produtos.seade.gov.br/produtos/projpop/index.php>
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. População estimada 2020 e 2050 - Brasil e Estado de São Paulo. [acesso 2019 fev 01]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=9116&t=resultados>
35. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais - DIAHV/SVS/MS. *Boletim Epidemiológico - Sífilis*; 2017;48(36):1-4. [acesso 2018 abr 10]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>
36. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Centro de Referência e Treinamento DST/Aids - CRT- ST/AIDS-SP. *Boletim Epidemiológico*. 2017;34(1):1-234. [acesso 2019 jan 07]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/crt/vig.epidemiologica/boletim-epidemiologico-crt/boletim_epidemiologico_2017.pdf?attach=true
37. Tayra A, Matida LH, Saraceni V, Paz LC, Ramos Jr AN. Duas décadas de vigilância epidemiológica da sífilis congênita no Brasil: a propósito das definições de caso. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2007;19(3-4):111-9. Disponível em: <http://www.dst.uff.br/revista19-3-2007/1.pdf>
38. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Surveillance for Geographic and Secular Trends in Congenital Syphilis - United States, 1983-1991. *MMWR Surveill Summ*. 1993;42 (SS6):59-71. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00031605.htm>
39. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV). *Boletim Epidemiológico*. 2018;49(45):1-41. [acesso 2018 abr 17]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>
40. Ministério da Saúde (BR). Nota Informativa nº 2-SEI/2017-DIAHV/SVS/MS. Departamento de

- Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e Hepatites Virais (DIAHV). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-02-sei2017-diahvsvsms>
41. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Centro de Controle de Doenças. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids - CRT- ST/AIDS-SP. Guia de bolso para o manejo da sífilis em gestantes e sífilis congênita. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2016. 112p. [acesso 2018 dez 12]. Disponível em: https://issuu.com/crtstaidssp/ctaidss/docs/guia_de_bolso_da_sifilis_-_2__edi/53
 42. Nonato SM, Melo APS, Guimarães MDC. Sífilis na gestação e fatores associados à sífilis congênita em Belo Horizonte-MG. 2010-2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(4):681-94. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v24n4/v24n4a10.pdf>
 43. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 248p. [acesso 2019 abr 24]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
 44. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Centro de Controle de Doenças. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids - CRT - DST/Aids-SP. Guia de bolso para o manejo da sífilis em gestantes e sífilis congênita. São Paulo; 2014. 112p.
 45. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(1):1-21. <http://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1>
 46. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239(4839):487-91. <http://doi.org/10.1126/science.239.4839.487>
 47. Castro R, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, Exposto F da L. Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):250-3. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.1.250-253.2003>
 48. Organização Mundial da Saúde - OMS. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana. Veras NMC (tradutor). Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [acesso 2018 jun 11]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_por.pdf;jsessionid=3_B88F247BB312DE16C603E287E5871C?sequence=7
 49. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol*. 2006; 81(2):111-26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962006000200002>
 50. Sáez-Alquézar A, Albieri D, Garrini RHC, Marques WP, Lemos EA, Alves A. Desempenho de testes sorológicos para sífilis, treponêmicos (ELISA) e não treponêmicos (VDRL e RPR), na triagem sorológica para doadores de sangue - confirmação dos resultados por meio de três testes treponêmicos (FTA ABS, WB e TPHA). *Rev Patol Trop*. 2007;36(3):215-28. <https://doi.org/10.5216/rpt.v36i3.3173>
 51. Pillay A, Liu H, Chen CY, Holloway B, Sturm AW, Steiner B et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Sex Transm Dis*. 1998;25(8):408-14. <https://doi.org/10.1097/00007435-199809000-00004>
 52. Tramont EC. Syphilis in the AIDS era. *N Engl J Med*. 1987;316(25):1600-1. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706183162510>
 53. Araújo CL, Shimizu HE, Sousa AIA, Hamann EM. Incidência da sífilis congênita no Brasil e sua relação com a Estratégia Saúde da Família. *Rev Saude Publica*. 2012;46(3):479-86. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102012000300010>
 54. Goldim JR. O caso Tuskegee: quando a ciência se torna eticamente inadequada; 1999. [acesso em 15 de maio de 2018]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/tueke2.htm>
 55. Galvão J. AIDS no Brasil: a agenda de construção de uma epidemia. Rio de Janeiro, São Paulo: ABIA, Editora 34; 2000. 256p.

56. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 569/GM, de 1º de junho de 2000. Institui o Programa de Humanização no PN e Nascimento. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 08 jun 2000 (republicação). Seção 1(110-E):4-6. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2000/prt0569_01_06_2000_rep.html
57. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 766/GM, de 21 de dezembro de 2004. Resolve expandir, para todos os estabelecimentos hospitalares integrantes do Sistema Único de Saúde, a realização do exame de VDRL para todas as parturientes internadas e inclui o teste rápido para o HIV na tabela SIA/SIH. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 22 dez 2004. Seção 1 (245):71. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2004/prt0766_21_12_2004.html
58. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Sífilis; 2015;4(1):1-28. [acesso 2018 jul 09]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/88>
59. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 18 fev 2016. Seção1(32):23-4. Disponível em: http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22311994
60. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes. Brasília: Ministério da Saúde; 2004. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nac_atencao_mulher.pdf
61. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Portaria CCD-25 de 18 de julho de 2011. Dispõe sobre as recomendações a serem utilizados em testes laboratoriais para o diagnóstico da sífilis revogando a Portaria CCD de 24/09/2010. Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, 30 jul 2011. Seção1, 121(143):42. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/crt/testes-rapidos/c-material-de-apoio-para-capacitacoes/legislacao/sifilis/sifilisdagnostico_180711.pdf
62. Secretaria de Estado da Saúde (SP). Decreto nº 51.433, de 28 de dezembro de 2006. Cria unidade na Coordenadoria de Regiões de Saúde, da Secretaria da Saúde, altera a denominação e dispõe sobre a reorganização das Direções Regionais de Saúde. Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, 29 dez 2006. Seção1, 116(246):1. [acesso 2019 jan 02]. Disponível em: <https://governo-sp.jusbrasil.com.br/legislacao/93006/decreto-51433-06>
63. Sandes, VS. Análise de nova metodologia na triagem sorológica para sífilis em doadores de sangue. [dissertação de mestrado]. Niterói (RJ). Universidade Federal Fluminense; 2016. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/3050/1/Sandes%2C%20Valcieny%20de%20Souza%20%5BDisserta%C3%A7%C3%A3o%2C%202015%5D.pdf>