

SOROPREVALÊNCIA DA SÍFILIS EM GESTANTES HIV-NEGATIVAS, OBTIDA DE TRÊS TESTES DIAGNÓSTICOS: VDRL, ELISA, TPHA

SYPHILIS SEROPREVALWENCE IN HIV-NEGATIVE PREGNANT WOMEN, USING 3 DIAGNOSTIC TESTS: VDRL, ELISA M AND TPHA

Brandão, JEC¹, Nina, MPSN², Cervelli, IK³, Obrar, AM⁴, Terra, AS⁵, Sion, F⁶,
Ribeiro, LCP⁷, Vasconcellos, M⁸, Melca, LA⁹, Morais e Sá, CA¹⁰,
Asensi, MD¹¹, Pessoa Silva, LG¹²

RESUMO

A sífilis é uma infecção crônica com diversas manifestações clínicas que ocorrem ao longo de estágios variados. Apesar do seu declínio última década, tem sido, novamente, um importante problema de saúde pública. No Brasil, a média de prevalência é de 4% pelo VDRL em gestantes atendidas em serviços públicos. Na gestação constitui problema importante, pela gravidade das lesões e pela possibilidade real da profilaxia medicamentosa. É grande a dificuldade de se proceder ao diagnóstico nesta fase, e ainda sim, mesmo com tratamento apropriado, durante a gestação a infecção fetal poderá ocorrer em mais de 14,0% dos casos. O presente trabalho objetiva determinar a soroprevalência da sífilis por meio da realização de prova de VDRL confirmada por teste específico.

Palavras-chave: sífilis na gestação, DST, diagnóstico laboratorial

ABSTRACT

The syphilis is a chronic infection with several clinical manifestations that happen along varied stages. In spite of its decline last decade, it has been, again, an important problem of public health. In Brazil, the prevalence average of 4,0% for VDRL in pregnant woman assisted in public services. In the pregnancy constitutes important problem, for the gravity of the lesions and for the real possibility of the drugs prophylaxis. It is very difficulty of proceeding to the diagnosis in this phase, and still even with appropriate treatment, during the pregnancy the fetal infection can happen in more than 14,0% of the cases. The present study objective to determine the seroprevalence of the syphilis by means of VDRL test confirmed by specific confirmation.

Keywords: syphilis in pregnancy, STD, laboratory syphilis

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4):28-31, 2002

INTRODUÇÃO

A sífilis, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum ssp. pallidum*, é uma infecção crônica com diversas manifestações clínicas que ocorrem ao longo de estágios variados¹.

Existe uma discussão acerca do local e de quando a sífilis se originou. Pesquisas realizadas em ossadas do século XIV de monges ingleses têm revelado sinais de sífilis nas amostras analisadas, contrariando a tese de que a infecção teria sido disseminada pela Europa pelos marinheiros da esquadra de Colombo, após retornarem da América²⁵. Apesar do declínio da sífilis na última década, a infecção tem sido, novamente, um importante problema de saúde pública com

evidências de que a epidemia se encontra num risco sempre presente⁷. As informações sobre a sua prevalência são, ainda hoje, difíceis e a situação da doença tornou-se mais complicada após o advento da aids¹⁷.

A OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que, nos países em desenvolvimento, do total de mulheres atualmente gestantes, 10 a 15 % têm sífilis. Na África, 15 % de todas as gestantes estão acometidas pela sífilis, resultando um percentual de 5% de todas as crianças do país sofrem malformações, retardos ou morrem por sífilis congênita. No Brasil, a média de prevalência é de 4% pelo VDRL em gestantes atendidas em serviços públicos. De acordo com o senso de 1991, das 4.384.635 gestantes, 153.462 teriam sido soropositivas para a sífilis e possivelmente propiciaram 130.443 casos de sífilis congênita^{16,17}.

A sífilis na gestação constitui problema importante, fundamentalmente por duas razões antagônicas, seja pela gravidade das lesões que pode ocasionar no concepto, quando não tratada, seja pela possibilidade real da profilaxia medica-

1,1.1.12 Fiocruz / IFF(Instituto Fernandes Figueira) - Av. Rui Barbosa 716,4º andar - Secretaria Acadêmica - Flamengo, Rio de Janeiro, RJ. CEP22250-020. E-mail: ebrandao@ism.com.br

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle- Rua Mariz e Barros 775 Laboratório de Imunologia e Aids - Tijuca, Rio de Janeiro, RJ CEP: 20240-010.

mentosa da sífilis congênita conseqüente a um controle pré-natal correto. Quanto mais cedo o atingimento do feto, mais graves as conseqüências. Na sífilis congênita, a infecção se processa por via transplacentária. As manifestações da sífilis congênita em geral são mais graves do que as que ocorrem na sífilis adquirida. A infecção do feto durante o parto é considerada como sífilis adquirida. A sífilis adquirida do infante tem evolução clínica semelhante à do adulto. Esta ocorrência tem lugar por contágio no canal do parto, ao nascer, em contato não-sexual com doentes em fase contagiosa, por atividade sexual e por violência sexual^{1,9,10}.

Quando a mulher adquire sífilis durante a gravidez, pode ocorrer abortamento espontâneo, morte fetal, prematuridade, feto hidrópico, recém-nascidos sintomáticos e assintomáticos. A sífilis congênita apresenta, da mesma forma que a sífilis adquirida, dois estágios: precoce, quando as manifestações clínicas são diagnosticadas até o segundo ano de vida, e tardia, após esse período. Na forma precoce podem ocorrer baixo peso, coriza, prematuridade, osteocondrite, periostite, choro ao manuseio, hepatoesplenomegalia, icterícia, lesões cutâneas, dentre outras. A partir dos dois anos de idade surgem tibia em lâmina de sabre, fronte olímpica, nariz em sela, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica, dificuldades no aprendizado²⁴.

A taxa de transmissão vertical em mulheres não-tratadas é de 70 a 100,0% para a sífilis primária, 40,0% para a sífilis latente precoce e 10,0% para a infecção tardia²¹. A transmissão da sífilis gestacional continua a ocorrer, mesmo em países desenvolvidos. No Reino Unido, de 1994-97, 139 mulheres foram diagnosticadas e tratadas para a sífilis durante a gravidez, 121 detectadas pelo pré-natal e, 31 com probabilidade de transmissão congênita⁹. Nos EUA, em 1998, 801 casos de sífilis congênita foram notificados (20,6 por cada 100.000 nascidos vivos); 651 (81,3%) ocorreram por não receberem tratamento ou tratamento inadequado durante a gestação; 91 recém-natos (11,4%) de mães que receberam tratamento adequado apresentaram sinais de sífilis congênita¹⁸. Ainda sim, mesmo com tratamento apropriado durante a gestação, a infecção fetal poderá ocorrer em mais de 14,0% dos casos⁴.

Tendo em vista que a bactéria não pôde, até o momento, ser cultivada, o diagnóstico pode ser obtido pela microscopia em campo escuro e pelos testes sorológicos - testes não-treponêmicos, usados como *screening* (VDRL e RPR); testes treponêmicos, ou confirmatórios (TPHA, FTA-Abs, ELISA)¹²; e detecção direta do antígeno (W.blot, PCR, Imunoblot)

Atualmente, não se dispõem de testes sorológicos específicos para a sífilis congênita, principalmente pelo fato de ocorrer transferência transplacentária de IgG antitreponema materna para a circulação fetal. Como a IgM não atravessa a placenta humana, se encontrada no soro do recém-nato ou do feto, é uma conseqüência da resposta imune fetal. Contudo, a sensibilidade e especificidade nesse caso permanecem desconhecida^{12,19,22}. Ao contrário da antiga noção de que o *T. pallidum* não atravessaria a barreira placentária antes da 20 semana de gestação, aceita-se hoje que ele possa atingir

o conceito e todas as fases da gestação e em qualquer estágio da doença materna^{2,5}. Possivelmente a associação do PCR-DNA para o *T. pallidum* de líquido amniótico associado com a IgG fetal permitirá uma avaliação mais precisa no diagnóstico da sífilis congênita^{14,26}.

Torna-se necessário a realização de estudos, novos critérios para a classificação e estágio da sífilis e estabelecer métodos diagnósticos e regimes terapêuticos mais adequados e apropriados²⁰, assim como programar um acompanhamento (*follow-up*) bem programado e controlado, de modo que o paciente fique sob máxima vigilância³.

OBJETIVO

Estimar a soroprevalência da sífilis em gestantes HIV-negativas, através de três métodos diagnósticos - VDRL, ELISA e TPHA - atendidas no serviço de pré-natal do HUGG, durante o período de janeiro a março de 2002.

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de soro de noventa e sete (97) gestantes atendidas no ambulatório de pré-natal do HUGG, durante o período de Janeiro a Março/2002, previamente testados para o HIV (ELISA negativo em duplicata, Access ELISA), foram submetidos aos seguintes testes para a sífilis: a) Teste de *screening* ou não específico: V.D.R.L. (Venereal Disease Research Laboratory) - suspensão antigênica estabilizada para a realização da prova de detecção de sífilis, Biolab; b) Testes confirmatórios ou específicos: Absorção de Hemaglutinação do *Treponema pallidum* (TPHA), da Biolab e "Trepantostika" T.P. ELISA - Microelisa system, Organon Teknika.

RESULTADOS

Das noventa e sete amostras testadas para a sífilis, pela análise do VDRL, encontrou-se reatividade em quatorze (14) amostras (14,4%), nas diluições de 1/2 (6 amostras), 1/4 (6 amostras) e 1/8 (2 amostras). Das amostras reativas ao VDRL, cinco (05) foram confirmadas por ambas técnicas confirmatórias (ELISA e TPHA); uma amostra VDRL (+) foi reativa apenas pelo TPHA, configurando discordância entre os testes ELISA e TPHA. Oito amostras (08) com VDRL (+) configuravam falso-positivo biológico, uma vez que os testes ELISA e TPHA foram negativas (-). Três amostras de VDRL negativas (-) foram reativas às provas treponêmicas. Oitenta amostras foram não-reativas às três técnicas.

Tabela 1 - Resultado das provas sorológicas dos respectivos testes, com resultado positivo ou reagente (+) e negativo ou não reagente (-)

VDRL	ELISA	TPHA	Total=97	%
(-)	(-)	(-)	80	82,5
(+)	(-)	(-)	8	8,2
(+)	(-)	(+)	1	1
(+)	(+)	(+)	5	5,2
(-)	(+)	(+)	3	3,1

DISCUSSÃO

No Brasil, os dados de soroprevalência da sífilis na gravidez são bastante variados, com índices de 3.0 até 14.0%; nos EUA e Europa varia de 0.02 a 4.5%⁸. Em nossa casuística, obtivemos uma prevalência real de 5.2%, ou seja, as amostras foram reagentes aos três testes diagnósticos executados. Porém, esta disponibilidade de provas não constitui realidade no dia-dia, tornando o momento da consulta clínica, com apenas um único VDRL, o marco decisivo da conduta do profissional Gineco-Obstetra para a sífilis.

Na avaliação dos casos negativos (82,5%), tranquilizamos quanto a impossibilidade de infecção, uma vez que o VDRL e os dois testes treponêmicos terem sido concordantes e negativos.

Os resultados falso-positivos biológicos (VDRL reator não confirmado por prova treponêmica) constituem um verdadeiro fator confundidor não só às estatísticas oficiais, como também aos clínicos, uma vez que este resultado pode ser encontrado em diversas situações clínicas e patológicas, incluindo a gravidez, sem ser indicativo de infecção. Tendo em vista a grande maioria dos serviços de pré-natal do país possuírem somente (e quando possuem!) um simples VDRL, nesta situação específica, a paciente será dada como infectada e conseqüentemente submetida ao tratamento, e, assim mesmo, se este estiver disponível. Por isso, é de fundamental importância a realização de prova treponêmica confirmatória mediante um VDRL reator. Encontramos em nossa casuística 8.2% de falso-positivo biológico, comparado à literatura mundial de 1.0%¹⁹.

Obtemos uma paciente com resultado discordante entre as provas treponêmicas (ELISA não-reator e TPHA reator), sendo a mesma paciente novamente testada ao final da gestação, mantendo-se os resultados. Observa-se uma diferença de sensibilidade entre as provas citadas, principalmente no início da gestação, possuindo o ELISA sensibilidade de 90.0 a 99.0% e o TPHA, de 70.0 a 95.0%. A paciente foi submetida, por decisão clínica, ao tratamento. Seria uma excelente oportunidade de executarmos nesta situação uma prova mais específica e esclarecedora como o PCR para a detecção do DNA do *T. pallidum* (Reação de Cadeia de Polimerase).

Constitui também um grande desafio a análise e decisão clínica mediante casos com VDRL negativo e provas treponêmicas positivas, semelhante aos três casos identificados no trabalho. A paciente, nesta situação, inserir-se-á nas possíveis condições: início da infecção sem o VDRL ter ainda positivado; ou representar uma cicatriz sorológica a custa de IgG; ou ainda, uma infecção despercebida no passado, sem ocorrência de tratamento, com negatização espontânea do VDRL, com manutenção da reatividade das provas treponêmicas; ou infecção passada tratada. Pelos relatos das pacientes, todas não fizeram referência à sífilis no passado ou no presente recente, assim como nos seus parceiros. Seria também uma excelente oportunidade em realizarmos uma prova de PCR. Também, por decisão clínica, todas foram submetidas ao tratamento.

Em ensaios preliminares, o diagnóstico da infecção fetal está sendo feito, como subsídio adicional aos casos não definidos, por meio de análise de sangue fetal e fluido amni-

ótico para avaliação de IgM fetal e detecção do DNA do *T. pallidum* pelo PCR¹⁵.

Enquanto que o tratamento adequado da gestante infectada pode conferir ainda importante proteção contra a sífilis congênita e de suas respectivas complicações, o maior problema continua sendo a disponibilidade diagnóstica e sua interpretação da infecção.

CONCLUSÃO

Deve-se dar atenção quando a única prova diagnóstica para a sífilis na gravidez for dada pela técnica de VDRL, pois se pode traduzir uma idéia errônea da situação de real prevalência, uma vez ser possível uma falsa-reatividade durante esta fase. Encontrou-se discordância em uma amostra com VDRL (+), onde a única prova treponêmica a positivar foi o TPHA. Os casos de VDRL não-reator devem ser submetidos a, pelo menos, uma prova confirmatória, assim como um acompanhamento clínico mais próximo, pois podem traduzir-se numa infecção passada não-tratada ou mal-tratada, assim como na possibilidade de uma infecção recente, onde o VDRL ainda não apresente +reatividade. Demonstra-se, assim, a problemática da interpretação laboratorial da sífilis na gestação, onde diagnóstico deverá traduzir-se numa maior clareza possível, interpretando e rastreando títulos indeterminados ou de determinação duvidosa, mantendo um *follow-up* mais próximo, ou realizando provas mais específicas. Ttss

A melhor prevenção para sífilis congênita possivelmente seja a realização dos testes de triagem durante o pré-natal, principalmente nas mulheres consideradas de comportamento de risco para a infecção pelo HIV e demais DSTs. Entretanto, já foram descritos casos de gestantes soronegativas durante a gravidez e que seus respectivos bebês nasceram infectados²².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELDA, W. SÍFILIS. IN: VERONESI, R. *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 3ª ed; 1991. p-917.
- BOGLIOLO, L. Sífilis e outras treponematoses. In: *Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p. 1061-2 e 1087.
- BRANDÃO, JEC; LAMARCA, J; DORNELES, J; COIMBRA, MV; MORAIS E SÁ, CA; ASENSI, MD. Acompanhamento clínico-laboratorial (follow-up) de pacientes com sífilis, ao longo do período de doze meses. III Congresso Brasileiro da Sociedade de DST. Fortaleza, 3-6 Set/2000.
- DOBSON, SRM; TABER, LH; BAUGHIN, RE. Recognition of *T. pallidum* antigens by IgG and IgM antibodies in congenitally infected newborns and their mothers. *J Infect Dis*, 1998;157:903-910.
- FELMAN, YM. Sexually Transmitted Diseases: Selections From the Literature Since 1990, Syphilis: Epidemiology. *CUTIS*, 1993; 52 (2): 72-74.
- GENC, M; LEDGER, WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Inf*, 2000. 76: 73-79.
- GOLDMEIER, D; HAY, P. A review and update on adult syphilis, with particular reference to its treatment. *Int J STD & AIDS*, 1993;4:70-82.
- GUST, DA; LEVINE, WC; ST. LOUIS, ME; BRAXTON, AS; BERMAN, SM. Mortality associated with congenital syphilis in the United States, 1992-1998. *Pediatrics*, 2002; 109(5): p. 79.
- HURTIG, AK; NICOLL, A; CARNE, C; LISSAUER, T; CONNOR, N; WEBSTER, JP; RATCLIFFE, L. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. *BMJ*, 1998;317(7173):1617-1619.
- Koh, L, S; PICKENING, L. Congenital Syphilis. In: Nelson, Princípios de Pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p-249.
- KRUGMAN, S; KATZ, S; GERSHON, A; HOTEZ, PJ. Syphilis. In: *Krugman's Infectious Diseases in Children*. Washington: Morby; 1997. 28:441-449.
- LARSEN, AS; STEINER, BM; RUDOLPH, AH. LABORATORY Diagno-

sis and Interpretation of Tests for Syphilis. *Clin Microbiol Ver*, 1996; Jan.8(1):1-21.

13. LEWIS,LL;TABER, LH;BAUGHN, RE. Evaluations of IgM Western blot analysis in the diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol*, 1990;28:296-302.
14. LIU, H; RODES, B;CHEN, CY;STEINER, B. New tests for syphilis:rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol*, 2001;(5):1941-1946.
15. MICHELOW,IC; WENDEL,GD; NORGARD,MV; ZERAY,F; LEOS,NK; ALSAADI,R SANCHEZ PJ. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med*, 2002; 346 (23) 1792-8.
16. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de Controle de DST/AIDS, Sífilis e Sífilis Congênita*; Brasília;1999. p40-54.
17. Brasil. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Controle de DST/ Aids. Bases Técnicas para Eliminação da Sífilis Congênita*.Brasília; 1993.p28.
18. MMWR. *Congenital Syphilis - United States*;1998.48:757-761.
19. PHAOSAVASDI, S; SNIDVONGS,W; THASANAPRADIT,P. Rapid plasm reagin test (RPR) compared to VDRL for the diagnosis of syphilis in pregnancy. *J Med Assoc Thai* .1989; 72 : 202-206.
20. Romero,MLP; Gouvêa,TVD;Filho,GLA. *In : DST, Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1995.p87-108.
21. ROSEMBERG, NM: Congenital syphilis and emerging emergency. *Pediatr Emerg Care*,1992. 7:171-176.
22. SANCHEZ, PJ;MCCRACKEN, GH;WENDEL, GD;OLSEN, K;THREKELD, N;NORGARD, MV:Molecular analysis of the fetal IgM

response to *T. pallidum* antigens: implications for improved serodiagnosis of congenital syphilis. *J Infect Dis*,1989; 159:508-517.

23. SCHMID,GP. Serologic screening for syphilis. Rationale, cost and realpolitik. *Sex Trans Dis*,1996; 23(1): 45-49.
24. SINGH,AE;ROMANOWSKI,B.Syphilis:Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features.*Clin Microbiol Ver*, 1999;12(2):187-209.
25. Washington Times. "Dead Monks Disprove Columbus Theory" [*On Syphilis*] Sept. 24;2000, p-A15.
26. WICHER, K;HOROWITZ, HW;WICHER, V. Laboratory Syphilis in pregnancy for the beginning of the third millennium.*Microbes and Infections*, 1999;1:1035-1049.
27. WICHER, K; NOORDHOEK, GT; ABBRUSCATO, F; WICHER, V. Detection of *Treponema pallidum* in early syphilis by DNA amplification. *J Clin Microbiol*,1992;Feb;30(2):496-497.
28. ZENKER, PN;BERMAN, SM. Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatr Infect Dis*,1991; 10:516-522.

Endereço para Correspondência:

EDUARDO BRANDÃO

Fiocruz / IFF(Instituto Fernandes Figueira)

Av. Rui Barbosa 716,4º andar – Secretaria Acadêmica

Flamengo, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 22250-020

E-mail: ebrandao@ism.com.br

Assine DST

**DST - JORNAL BRASILEIRO DE
DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

ISSN: 0103-4065

ASSINATURA ANUAL – 6 NÚMEROS

Individual R\$ 60,00 – Institucional R\$ 80,00

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

CIDADE: _____ ESTADO: _____ CEP: _____

TEL: () _____ FAX: () _____ E-MAIL: _____

- Envie cheque nominal e cruzado para Sociedade Brasileira de DST – Av. Roberto Silveira, 123, Icaraí – Niterói - RJ – CEP 24230-150.
E-mail: mipmaur@vm.uff.br www.uff.br/dst/