

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE SÍFILIS

Relatada há mais de 500 anos, a sífilis permanece como importante agravo de saúde pública, com incidência crescente no cenário contemporâneo em todas as classes sociais. Dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que aproximadamente 17,7 milhões de indivíduos em todo o mundo entre 15 e 49 anos de idade são acometidos pela doença, e 5,6 milhões de novos casos são diagnosticados ao ano. A sífilis congênita é responsável por altos índices de morbidade e mortalidade, capaz de chegar a 40% de índice de óbito fetal e morte neonatal, representando cerca de 200 mil natimortos por ano em todo o mundo. A OMS tem como meta para a América Latina reduzir a transmissão materno-fetal para 50 casos por 100 mil nascidos vivos, no entanto, atualmente, o número de crianças nascidas com sífilis congênita é de cerca de 170 casos por cada 100 mil nascidos vivos.

A sífilis é uma infecção sistêmica causada pelo *Treponema pallidum*, cuja transmissão ocorre principalmente por via sexual e vertical. O curso da infecção não tratada passa pelos estágios de sífilis primária, secundária e terciária, caracterizada por períodos de atividade e latência, podendo acarretar sequelas irreversíveis. A sífilis latente é reconhecida como recente (até um ano após exposição) e tardia (superior a um ano de evolução). O diagnóstico de sífilis pode ser realizado por exames diretos ou testes imunológicos (testes não treponêmicos e treponêmicos), dependendo da fase da doença (Figura 1).

1. Pesquisa de *T. pallidum* em campo escuro

A amostra utilizada é o exsudato coletado a partir de lesões ativas da sífilis primária ou secundária. Não é indicada para lesões orais devido à existência de outras bactérias espiraladas na boca que podem levar à confusão diagnóstica. Sugere-se que o material seja coletado no laboratório, pois deve ser analisado imediatamente após a coleta. A sensibilidade relatada pela literatura varia entre 74%-86% e a especificidade é de cerca de 97%.

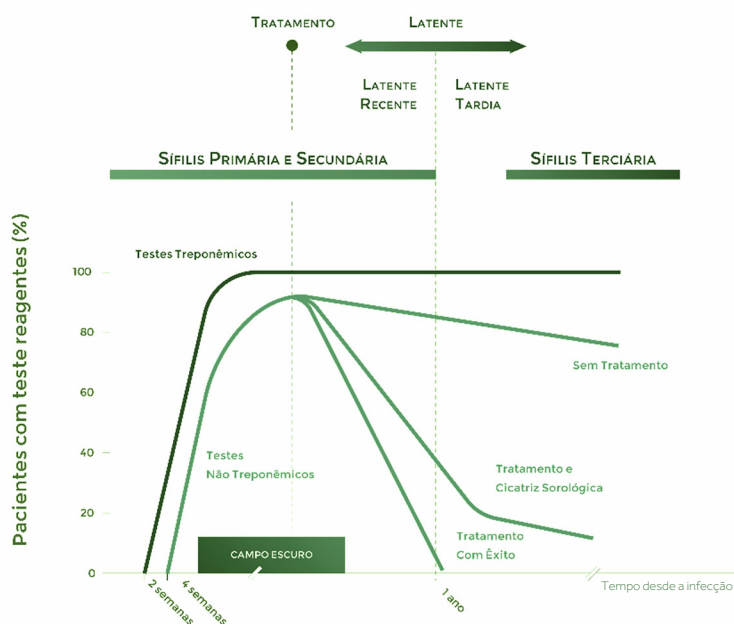


Figura 1 - Desempenho dos testes sorológicos por estágio de doença. Adaptado de Peeling et al. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017 e Manual Técnico do Ministério da Saúde, 2016.

2. Testes imunológicos para sífilis

O diagnóstico laboratorial e o monitoramento do tratamento são realizados por meio de testes sorológicos, que são divididos em testes não treponêmicos (baseados em anticorpos anticardiolipina) e testes treponêmicos (específicos para detecção de anticorpos anti-*T. pallidum*), com desempenho variável conforme o teste e a fase da doença (Tabela 1).

Teste	Sensibilidade (%)					Especificidade (%)
	Geral	Primária	Secundária	Latente	Terciária	
Testes não Treponêmicos						
VDRL		78 (74-87)	100	96 (88-100)	71 (37-94)	98 (96-99)
RPR		86 (77-99)	100	98 (95-100)	73	98 (93-99)
TRUST		85 (77-86)	100	98 (95-100)		99 (98-99)
USR		80 (72-88)	100	95 (88-100)		99
Testes Treponêmicos						
FTA-ABS		84 (70-100)	100	100	96	97 (84-100)
TPPA		88 (86-100)	100	97 (97-100)	94	96 (95-100)
ELISA		77-100	85-100	64-100		99-100
CLIA*		98	100	100	100	99
IC**	≥ 94.5					≥ 93

Tabela 1. Desempenho dos testes sorológicos para sífilis conforme fase da doença.

*CLIA - Quimioluminescência;

**IC - Imunocromatográfico.

Fonte: Manual Técnico para o diagnóstico de Sífilis, Ministério da Saúde, 2016; Cantor et al. JAMA 2016; Peeling et al. Nat RevDisPrimers 2017.

2.1 Testes não treponêmicos

Os testes não treponêmicos são realizados pela metodologia de floculação. Os resultados, quando positivos, são liberados na forma clássica de títulos (são realizadas diluições sucessivas do material, e o título liberado é o da última diluição reagente). Os títulos são variáveis de acordo com a doença em atividade e sua queda/negativação é utilizada no monitoramento do tratamento.

Os resultados falso-positivos são as principais desvantagens deste teste, que podem acontecer devido à reação cruzada com outras infecções, gravidez, doenças autoimunes e uso de drogas ilícitas. Resultados falso-negativos podem ocorrer em casos de infecção muito precoce ou tardia, pois o teste não treponêmico apresenta menor sensibilidade no estágio

primário (78%-85%) e terciário (cerca de 73%). Também podem ocorrer pelo fenômeno prozona (ausência de reatividade aparente em amostra não diluída com altos níveis de anticorpos). Essa situação é evitada com a diluição padrão a 1:8 para todas as amostras testadas.

2.2. Testes treponêmicos

Detectam anticorpos específicos (IgM e IgG) para antígenos treponêmicos (lisados de *T. pallidum* ou antígenos recombinantes). Em geral, são qualitativos, e apesar do tratamento bem-sucedido, permanecem positivos por toda vida, portanto, não são utilizados para avaliação de resposta terapêutica. Os diferentes testes treponêmicos que podem ser aplicados estão resumidos no Quadro 1.

Quadro 1. Metodologias disponíveis em testes treponêmicos.

Imunoensaios Quimioluminescentes e suas variações

Consistem em partículas revestidas com antígenos de *T. pallidum* que formam complexos com anticorpos anti-*T. pallidum* presentes na amostra. Um anticorpo marcado com um revelador (geralmente ficoeritrina) liga-se ao complexo e emite o sinal quimioluminescente (ou outro tipo de sinal conforme a tecnologia). Pode ser automatizado, por isso é adequado para triagem de grandes rotinas, como populações assintomáticas e doadores de sangue.

Testes Imunocromatográficos

São de fácil execução, manuais, com resultados geralmente em menos de 20 minutos. Utilizam antígenos de *T. pallidum* ligados a um agente revelador, com uma região delimitada de controle interno da reação. Pode ser utilizado como teste de triagem rápida ou teste confirmatório.

FTA-ABS

É um teste manual, caro e requer profissionais capacitados em microscopia de fluorescência. É realizado em lâminas com antígenos do *T. pallidum* nos quais os anticorpos anti-*T. pallidum* presentes na amostra se ligam. Em seguida, uma imunoglobulina anti-humana marcada com fluoresceína liga-se ao complexo Ag-Ac, e essa reação pode ser visualizada pelo microscópio de fluorescência.

TPPA, TPHA, MHA-Tp

Baseia-se na ligação dos anticorpos anti-*T. pallidum* presentes no soro com hemácias contendo antígenos de *T. pallidum*. É um teste manual, barato e amplamente sujeito à subjetividade, já que a identificação é visual.

ELISA

O teste possui antígenos que formam complexos com anticorpos anti-*T. pallidum*. Em seguida, um conjugado biotilado marcado com estreptavidina-peroxidase liga-se a esse complexo, sendo possível a detecção colorimétrica por um espectrofotômetro. A quantidade de anticorpos presentes na amostra é diretamente proporcional à intensidade de cor na reação.

O Ministério da Saúde, por meio de Manual Técnico, recomenda a aplicação de algoritmos para o diagnóstico sorológico de sífilis, com uma combinação de teste treponêmico e não treponêmico aplicados à mesma amostra. A Figura 2 baseia-se no fluxograma reverso (fluxograma 2 do manual),

indicado para serviços com boa infraestrutura de automação, por permitir a liberação rápida dos resultados e processamento de um grande número de amostras diariamente.

O Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis pode ser consultado na íntegra em www.aids.gov.br.



Figura 2 - Fluxograma reverso para diagnóstico sorológico de sífilis. Modificado do Manual Técnico para Diagnóstico de Sífilis, Ministério da Saúde, 2016.

Este é o fluxograma adotado pelo Laboratório Santa Luzia para solicitações de sorologia para sífilis. O Laboratório realiza em média 4.000 sorologias/mês para sífilis, das quais cerca de 8% apresentam positividade para o teste treponêmico (primeira etapa) e cerca de 4% apresentam positividade para o não treponêmico (segunda etapa).

3. Monitorização terapêutica

Para seguimento, os testes utilizados são do tipo não treponêmico e devem ser realizados mensalmente nas gestantes e a cada três meses na população geral (1º ano) e posteriormente a cada seis meses.

É compatível com sucesso de tratamento a queda de duas diluições em três meses (ex: de 1:64 para 1:16) ou três diluições em seis meses (ex: de 1:64 para 1:8). A persistência de títulos baixos (1:1 até 1:4) é chamada memória sorológica e pode ocorrer em uma minoria de indivíduos, não significando falha de tratamento; caso haja elevação da titulação em dois títulos ou mais, deve-se considerar a possibilidade de reinfeção/reativação. Testes treponêmicos não devem ser utilizados para monitorização terapêutica, espere-se que permaneçam reagentes pelo resto da vida. É importante que conste no pedido médico o dado de "controle de tratamento" para que seja realizado somente o teste não treponêmico.

Considerações Finais

■ Quando os dois testes (não treponêmico e treponêmico) são reagentes, o paciente deve ser considerado portador de sífilis ativa, a não ser que ele tenha história prévia de tratamento bem-sucedido e os títulos permaneçam baixos.

■ Em pacientes com histórico de sífilis tratada, uma nova infecção é diagnosticada quando os títulos do teste não treponêmico aumentam duas titulações em comparação ao exame anterior.

■ Em caso de resultado reagente por teste treponêmico e não reagente por ensaio não treponêmico, é recomendada a realização de novo exame treponêmico com metodologia diferente. Se o último teste resultar negativo, pode-se considerar como resultado falso positivo no primeiro teste, mas caso persista a suspeita de sífilis, recomenda-se repetir em nova amostra após 30 dias. Se ambos os testes treponêmicos forem positivos, com não treponêmico negativo, considerar possibilidade de infecção muito recente ou muito antiga, ou apenas cicatriz sorológica no caso de pacientes com histórico de tratamento bem-sucedido.

■ Em cumprimento à portaria, em caso de resultados reagentes e/ou discordantes, quando necessário, devem ser reportados no laudo os resultados de todas as etapas realizadas, bem como suas diferentes metodologias. A interpretação clínica dos resultados obtidos nos testes realizados e a conduta terapêutica ficarão a cargo do profissional solicitante.

Dra. Annelise Corrêa Wengerkievicz Lopes

Diretora Médica e Médica Patologista Clínica (CRM-SC 12400)

Dr. Daniel Kanaan Faria

Médico Patologista Clínico (CRM-SC 20199)

Referências

- 1) Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites. Vírais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- 2) Hook EW. Syphilis. Lancet. 2017. Apr 15;389(10078):1550-1557.
- 3) Hook EW. Syphilis Control — A Continuing Challenge. N Engl J Med 351-2.
- 4) Peeling RW, Mabey D, Kamb ML et al. Syphilis. Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 12;3:17073.
- 5) Wozniak PS, Cantey JB, Zeray F et al. Congenital syphilis in neonates with nonreactive nontreponemal test results. J Perinatol. 2017 Oct;37(10):1112-1116.
- 6) Cantor AG, Pappas M, Daeges M et al. Screening for Syphilis: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016 Jun 7;315(21):2328-37.