

Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sífilis

doi: 10.1590/S1679-4974202100006.esp1


Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: syphilis diagnostic tests

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: pruebas de diagnóstico de sífilis

Pâmela Cristina Gaspar¹ –  orcid.org/0000-0003-4642-0783

Álison Bigolin¹ –  orcid.org/0000-0003-4794-8045

José Boulosa Alonso Neto¹ –  orcid.org/0000-0001-5057-2531

Esdra Daniel dos Santos Pereira¹ –  orcid.org/0000-0002-5673-1545

Maria Luiza Bazzo² –  orcid.org/0000-0003-1292-0974

¹Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

²Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, SC, Brasil

Resumo

As recomendações de testes diagnósticos para investigação da sífilis compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis e o Manual Técnico para Diagnóstico de Sífilis, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil. Tais recomendações foram elaboradas com base em evidências científicas e discussões com painel de especialistas. Visando contribuir com gestores e profissionais de saúde na qualificação da assistência, este artigo apresenta o uso dos exames diretos para detecção de *Treponema pallidum* em lesões, assim como algoritmos que combinam testes imunológicos treponêmicos e não treponêmicos para auxiliar no diagnóstico da sífilis. O artigo também apresenta o uso dos testes não treponêmicos para investigação de neurosífilis e orientações para interpretação do título dos anticorpos não treponêmicos no monitoramento do tratamento e diagnóstico de sífilis congênita, bem como as perspectivas futuras de inovações em diagnóstico. Ressalta-se, além disso, o importante papel dos testes rápidos imunocromatográficos treponêmicos para a saúde pública e o enfrentamento da sífilis.

Palavras-chave: Sífilis; Neurosífilis; Sífilis Congênita; Diagnóstico.

Endereço para correspondência:

Pâmela Cristina Gaspar – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP 70719-040

E-mail: pamela.gaspar@ids.gov.br

Apresentação

O presente artigo se relaciona às recomendações de testes diagnósticos para investigação da sífilis que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)¹ e o Manual Técnico para Diagnóstico de Sífilis.² Para a construção do PCDT e do Manual, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão em um painel de especialistas para elaboração das recomendações. O referido Manual foi aprovado em portaria ministerial,³ e o PCDT, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec),⁴ tendo sido atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.¹

Durante a evolução natural da sífilis, períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas são intercalados por períodos de latência, quando não há sinais ou sintomas, o que torna fundamental o acesso à testagem para auxiliar o diagnóstico precoce.

Introdução

A sífilis é uma IST causada pelo *Treponema pallidum*, bactéria exclusiva do ser humano, cuja transmissão ocorre pelo contato sexual e por transmissão vertical, podendo ser transmitida, raramente, por transfusão de sangue ou acidente ocupacional.^{1,5-8}

Durante a evolução natural da doença, ocorrem períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas, intercalados por períodos de latência, quando não há sinais ou sintomas, fato este que torna fundamental o acesso constante à testagem para auxiliar o diagnóstico precoce.¹ A sífilis congênita caracteriza-se como um dos maiores desafios da assistência pré-natal, implicando a necessidade de busca de diagnóstico e tratamento corretos durante a gestação para a prevenção da transmissão vertical.^{1,8,9}

Apesar de contar com tratamento disponível desde o final da década de 1930 e da ausência de resistência do *T. pallidum* à penicilina, a sífilis ainda representa um problema de saúde pública mundial, de tendência epidêmica crescente, principalmente nos países em desenvolvimento. Em 2016, ocorreram mundialmente cerca de 6,3 milhões de novos casos.¹⁰ No Brasil, em 2018 foram notificados 158.051 casos de sífilis adquirida e 62.599 casos de sífilis em gestantes. Nesse mesmo ano, ocorreram 26.219 casos de sífilis congênita e 241 óbitos, com taxa de incidência de 9/1.000 nascidos vivos e taxa de mortalidade de 8,2/100.000 nascidos vivos.¹¹

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a universalização do acesso às ações e serviços de saúde tem por desafio a incorporação tecnológica, a gestão de insumos de diagnóstico e tratamento e a normatização de diretrizes e parâmetros clínicos e laboratoriais. Estes se materializam em componentes fundamentais do cuidado integral, da vigilância, do controle e da resposta à sífilis por sua condição histórica,^{1,2} pelo crescente número de casos e por seus impactos diretos na mortalidade materna e infantil,¹¹ fato que estabeleceu seu enfrentamento como objetivo de tratados internacionais e compromissos nacionais pactuados.

Este artigo objetiva sistematizar e atualizar os conteúdos presentes nas diretrizes nacionais que buscam a qualificação das práticas de testagem e diagnóstico da sífilis.

Tipos de testes diagnósticos para investigação da sífilis

O diagnóstico da sífilis baseia-se em testes para detecção direta do patógeno ou em testes imunológicos.^{2,6-8} Apesar de o patógeno causador da sífilis ser uma bactéria, o cultivo *in vitro* sustentado ainda é complexo, não sendo viável para o uso no diagnóstico da infecção.²

A detecção direta é útil para diagnóstico da sífilis primária e congênita precoce e auxilia no diagnóstico da sífilis secundária, pois esses estágios da infecção apresentam lesões de pele ou mucosa que contêm exsudato com grande quantidade do patógeno.^{1,2} Os métodos para detecção direta de *T. pallidum* incluem técnicas de microscopia e testes de amplificação de ácido nucleico (*nucleic acid amplification test*, NAAT),

que possuem a vantagem de se tornarem positivos de uma a três semanas antes dos testes imunológicos.⁸

A microscopia de campo escuro busca identificar *T. pallidum* com base na sua morfologia e motilidade características, em amostras analisadas imediatamente após a coleta. Embora a metodologia seja de baixo custo, a análise requer um microscópio com condensador de campo escuro e profissionais experientes na análise da lâmina, o que pode limitar seu uso.^{13,14} As microscopias de material corado e de imunofluorescência direta têm-se tornado pouco utilizadas no Brasil, pois a coloração com prata para detecção de espiroquetas possui baixa sensibilidade, não sendo específica para *T. pallidum*,¹⁵ e os insumos para marcação com fluoróforos estão cada vez mais escassos.¹⁶

Os NAAT possuem bom desempenho para detecção de *T. pallidum* em amostras de lesões, tecidos e líquido, e podem ser uma alternativa para o diagnóstico. No Brasil, já existem metodologias validadas e registradas para a investigação de *T. pallidum* em úlceras genitais, e que estão sendo analisadas para incorporação ao SUS.^{17,18}

Os testes imunológicos que detectam anticorpos em amostras de sangue total, soro ou plasma são os mais comumente utilizados para auxiliar no diagnóstico da sífilis e podem ser classificados em testes treponêmicos e testes não treponêmicos.^{1,2}

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipínicos (IgM e IgG) por meio de uma reação de floculação, na qual estes se ligam às micelas da suspensão antigênica compostas por cardiolipina, lecitina e colesterol. Esses testes são semiquantitativos e as amostras reagentes precisam ser diluídas (fator 2), com emissão do resultado conforme última titulação com reatividade (ex.: 4, 8, ..., 128) ou diluição (ex.: 1:4, 1:8, ..., 1:128). Os testes não treponêmicos não possuem um ponto de corte para definição de sífilis; consequentemente, qualquer valor de título deve ser investigado.^{1,2,14}

Entre os testes não treponêmicos, o primeiro a ser padronizado foi o *veneral disease research laboratory* (VDRL), que utiliza a preparação padrão de antígeno previamente mencionada. O antígeno foi posteriormente modificado com adição de cloreto de colina e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), dando origem ao *unbeated serum reagin* (USR), que possui maior estabilidade na suspensão antigênica e permite a análise de soro sem inativação. Outra modificação na

suspensão antigênica foi a incorporação de partículas de carvão no teste *rapid plasma reagin* (RPR), que permitem a amplificação da floculação, descartando a necessidade de leitura do resultado em microscópio. O *toluidine red unbeated serum test* (TRUST) utiliza partículas de vermelho de toluidina ao invés de carvão na composição da suspensão antigênica.^{2, 6,8,14}

Todas as amostras submetidas aos testes não treponêmicos devem ser testadas puras e diluídas para eliminar a ocorrência de resultados falso-não reagentes devido ao fenômeno prozona, quando há um desequilíbrio entre o quantitativo de antígenos e anticorpos na reação.^{2,8,19,20} Reações falso-reagentes em testes não treponêmicos para sífilis também podem ocorrer, pois os anticorpos anticardiolipina podem ser produzidos em decorrência de outros agravos que também causam destruição celular, tais como lúpus eritematoso sistêmico, hepatite crônica, malária e hanseníase, entre outros.^{8,19,20}

Os testes não treponêmicos são úteis para investigação de sífilis ativa e monitoramento do tratamento, por meio da comparação do título do diagnóstico com títulos do pós-tratamento. Esses testes apresentam positividade diminuída na sífilis primária, sífilis latente tardia e sífilis terciária, pois se tornam reagentes cerca de seis semanas após a infecção e tendem a diminuir a reatividade nos estágios tardios da doença, mesmo sem tratamento.⁵

Os testes treponêmicos baseiam-se na detecção de anticorpos produzidos pelo hospedeiro em resposta imunológica (anticorpos IgM e IgG) aos componentes antigênicos próprios de *T. pallidum* e podem ser do tipo *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-Abs), *T. pallidum particle agglutination* (TPPA), *T. pallidum haemagglutination assay* (TPHA), imunoenaios enzimáticos e suas modificações, além de testes rápidos imunocromatográficos.^{2,5,8}

Os testes rápidos são de fácil execução, não necessitam de infraestrutura laboratorial e podem ser realizados por qualquer pessoa capacitada. Eles possuem grande utilidade na atenção primária em saúde, maternidades e locais de difícil acesso a laboratório e, por fornecerem resultados em até 30 minutos, eliminam o risco de perda do usuário pelo não retorno ao atendimento.^{1,2,8} O bom desempenho dos testes rápidos está diretamente relacionado à capacitação dos profissionais e ao rigoroso cumprimento de todas as etapas preconizadas pelo fabricante, incluindo

armazenamento dos *kits*, coleta das amostras, execução dos testes e interpretação dos resultados. Além disso, é muito importante que sejam instituídos processos para garantia da qualidade dos resultados obtidos nos testes rápidos de sífilis.^{2,8} No Brasil, o Ministério da Saúde realiza o monitoramento da qualidade dos resultados dos testes conforme ilustrado na Figura 1, em que estão presentes (1) as avaliações periódicas da acurácia dos testes registrados no país, incluindo testes rápidos, em parceria com laboratórios de referência; (2) a disponibilidade da plataforma Telelab, que oferece a capacitação a distância aos profissionais da saúde, formada por videoaulas e manuais que apresentam conteúdos sobre informações gerais das infecções, diretrizes de diagnóstico e procedimentos de testagem rápida; (3) o programa de Avaliação Externa da Qualidade para Testes Rápidos, que avalia o conhecimento dos profissionais sobre as diretrizes de diagnóstico e a qualidade de execução dos testes rápidos, com finalidade educativa e não punitiva; e (4) o monitoramento mensal de possíveis intercorrências com os testes rápidos fornecidos pelo Ministério da Saúde na rotina dos serviços de saúde.

Os testes treponêmicos são os primeiros testes imunológicos a se positivarem e tendem a apresentar melhor sensibilidade e especificidade quando

comparados aos testes não treponêmicos.^{5,8,21} Os testes treponêmicos não podem ser usados para distinguir uma infecção ativa de uma infecção passada e não são úteis no monitoramento do tratamento, pois a maioria dos indivíduos com sífilis produz anticorpos treponêmicos que persistem ao longo da vida, mesmo depois do tratamento.^{8,16} Assim, mesmo após tratamento adequado, o teste treponêmico tende a ficar positivo na maioria dos indivíduos.

Testes treponêmicos que detectam somente anticorpos IgM específicos não são recomendados para diagnóstico de sífilis, porque, embora apareçam na primeira resposta imune humoral pós-infecção, também são encontrados no período de latência e estágios tardios, limitando o valor da sua detecção no diagnóstico, além disso, a detecção de IgM tem baixa sensibilidade (50%).^{5,8}

Utilização dos testes para investigação de sífilis

Para definição do diagnóstico de sífilis, é necessário correlacionar dados clínicos, resultados de testes diagnósticos, histórico de infecções passadas, registro de tratamento recente e investigação de exposição a risco.¹



Notas: a) Os testes avaliados e a metodologia de análise estão publicados em artigos científicos⁴; b) Informações sobre a metodologia da plataforma e os cursos estão disponíveis em <http://www.telelab.aids.gov.br>; c) Informações sobre a organização, abrangência e critérios de avaliação estão disponíveis em <http://www.qualitr.paginas.ufsc.br>.

Figura 1 – Monitoramento da qualidade dos resultados dos testes rápidos de sífilis pelo Ministério da Saúde

Os testes diagnósticos para sífilis podem ser utilizados para o rastreamento de pessoas assintomáticas ou para investigação de pessoas sintomáticas. A positividade dos testes pode variar, a depender da capacidade de produção de anticorpos pelo organismo da pessoa com sífilis, do estágio da infecção e do teste diagnóstico utilizado.^{2,7,8}

Na sífilis primária, quando há presença do cancro duro, a visualização dos treponemas poderá ser anterior à soroconversão, devido à janela imunológica.^{5,6,8} Testes imunológicos com resultados negativos e persistência de suspeita de infecção deverão ser repetidos com coleta de uma nova amostra após 30 dias, para avaliação da soroconversão e monitoramento da resposta ao tratamento, quando instituído.¹

Na sífilis secundária, a positividade dos testes imunológicos é de 100% para praticamente todos eles, sendo este o período da infecção em que se encontram os títulos mais elevados nos testes não treponêmicos. Nessa fase, também podem ser realizados exames diretos (preferencialmente testes moleculares, quando disponíveis) com amostras de lesões de pele e mucosa, que são bem características e ricas em treponemas.⁵⁻⁸

A evolução da infecção não tratada levará a uma fase de latência, em que há o desaparecimento dos sinais e sintomas. Na sífilis latente, os testes treponêmicos permanecem com alta positividade, enquanto nos testes não treponêmicos a positividade vai decaindo, culminando na diminuição dos títulos de anticorpos encontrados e, eventualmente, na negatividade destes.⁵⁻⁸

Após o período de latência, a infecção pode entrar na fase terciária, na qual os testes imunológicos irão se comportar de forma semelhante à da sífilis latente. Nesse estágio, a investigação do treponema em diversos órgãos do corpo humano afetados pelo treponema também pode ser útil.⁵⁻⁸

Algoritmos compostos por testes imunológicos para auxiliar no diagnóstico da sífilis

De maneira sucinta, os algoritmos iniciam-se com testes não treponêmicos (abordagem clássica – Figura 2) ou com testes treponêmicos (abordagem reversa – Figura 3), podendo ser automatizados, manuais ou rápidos. Quando o teste inicial é reagente,

realiza-se o segundo teste, que deve ser um teste treponêmico na abordagem clássica, ou um teste não treponêmico na abordagem reversa. Nas situações em que há discordância entre o resultado dos dois testes, para melhor orientação do profissional clínico, a amostra deve ser submetida a um terceiro teste de metodologia treponêmica diferente do teste anteriormente realizado. É importante que o laudo contenha os resultados individuais de cada teste, com observações pertinentes para o profissional clínico, incluindo a reatividade dos testes não treponêmicos em títulos ou diluições. Essa informação é imprescindível para monitoramento do tratamento e avaliação de eventual reinfeção.^{2,5-7,22}

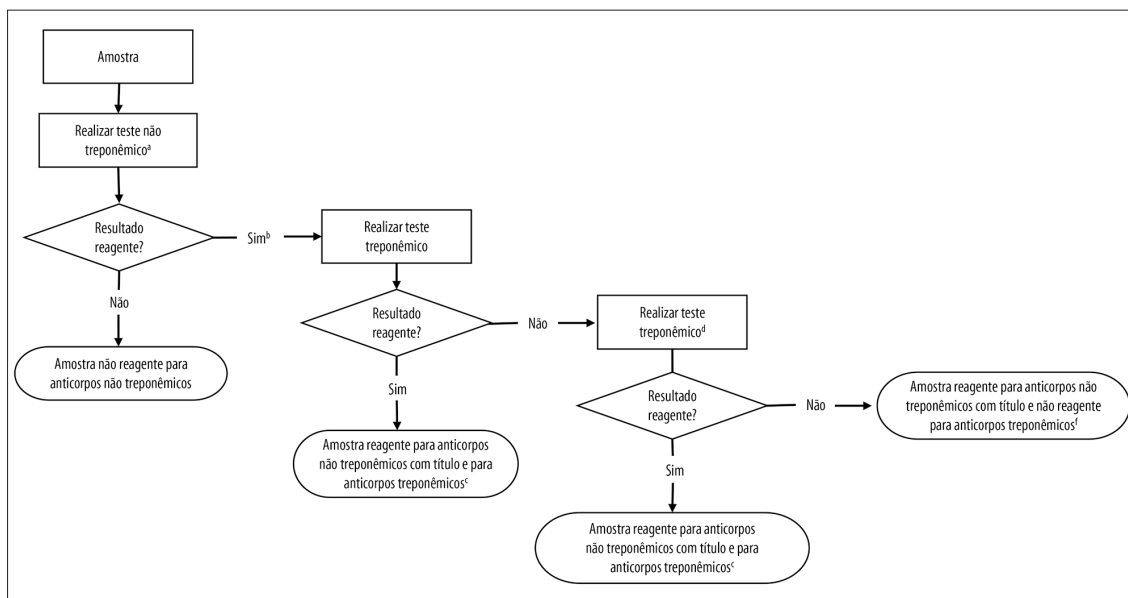
Algoritmo com abordagem reversa é preferencial para investigação de novos casos, pois os testes treponêmicos tornam-se positivos antes dos testes não treponêmicos.^{5,8} Entretanto, se houver histórico de sífilis, recomenda-se iniciar a investigação com a abordagem clássica, devido à permanência da positividade dos testes treponêmicos ao longo da vida, na maioria dos casos de sífilis, independentemente de terem sido tratados ou não.^{2,7}

Quando realizados testes laboratoriais, é importante que a coleta da amostra e entrega do resultado ao paciente ocorram prioritariamente no serviço de assistência, evitando o deslocamento da pessoa até o laboratório. A instituição desse fluxo, bem como a utilização de testes rápidos como primeiro teste, amplia o acesso e adesão aos cuidados em saúde.¹

Testes para o monitoramento do tratamento da sífilis

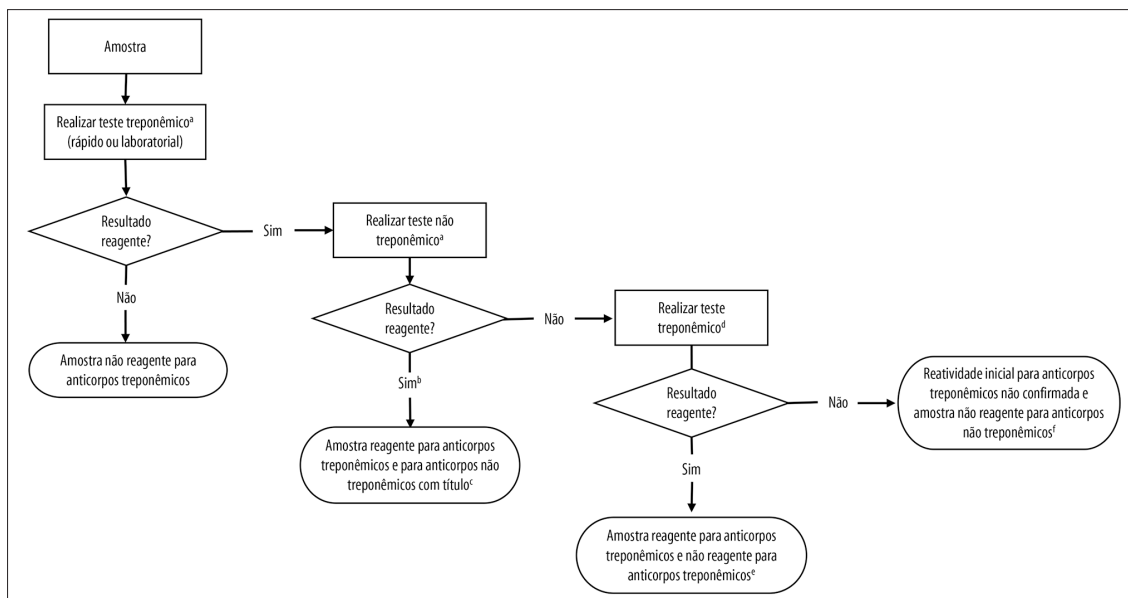
Os testes não treponêmicos (ex.: RPR, VDRL) são utilizados para o monitoramento após o tratamento (controle de cura) da sífilis, pois tendem a diminuir sua reatividade quando há sucesso no tratamento, ou a aumentar seus títulos nos casos de falha ou reinfeção.^{5,6,13} As boas práticas de testagem recomendam que, preferencialmente, o método utilizado no monitoramento seja o mesmo do diagnóstico, e que idealmente sejam executados pelo mesmo laboratório.^{2,6}

A testagem com testes não treponêmicos deve ser realizada no início do tratamento (idealmente no primeiro dia), pois os títulos podem aumentar significativamente se o tratamento for iniciado somente



Notas: a) Amostra deve ser testada pura e diluída para se eliminar a possibilidade do fenômeno prozona; b) Amostra deve ser diluída em fator 2 e submetida ao teste não treponêmico novamente. Resultado deverá ser fornecido em valor de títulos (ex: 2, 4, 8...128) ou da última diluição (ex: 1:2, 1:4, 1:8,..., 1:128) que apresentou reatividade; c) A detecção de anticorpos não treponêmicos e treponêmicos é sugestiva de sífilis ativa; d) Teste treponêmico com metodologia diferente do teste treponêmico já empregado no fluxograma como segundo teste. Se terceiro teste não estiver disponível, liberar resultados de cada teste individualmente para avaliação e conduta clínica; e) A detecção de anticorpos não treponêmicos e treponêmicos é sugestiva de sífilis ativa. Provável resultado falso-não reagente no primeiro teste treponêmico realizado; f) Provável resultado falso-reagente para sífilis no teste não treponêmico. Avaliar outras condições clínicas além da sífilis que podem gerar resultados reagentes nos testes não treponêmicos.

Figura 2 – Algoritmo com abordagem clássica para diagnóstico de sífilis (iniciando-se com teste não treponêmico)



Notas: a) Amostra deve ser testada pura e diluída para se eliminar a possibilidade do fenômeno prozona; b) Amostra deve ser diluída em fator 2 e submetida ao teste não treponêmico novamente. Resultado deverá ser fornecido em valor de títulos (ex: 2, 4, 8...128) da última diluição (ex: 1:2, 1:4, 1:8,..., 1:128) que apresentou reatividade; c) A detecção de anticorpos treponêmicos e não treponêmicos é sugestiva de sífilis ativa; d) Teste treponêmico com metodologia diferente do teste treponêmico já empregado no fluxograma como primeiro teste. Se não disponível, liberar resultados de cada teste individualmente para avaliação e conduta clínica; e) A detecção somente de anticorpos treponêmicos é sugestiva de sífilis recente ou cicatriz sorológica. Avaliar exposição de risco, sinais e sintomas e histórico de tratamento de sífilis para definição de conduta clínica; f) Ausência de detecção de anticorpos não treponêmicos e a não confirmação de reatividade de anticorpos treponêmicos é sugestiva de ausência de sífilis. Provável ocorrência de resultado falso-reagente no primeiro teste treponêmico realizado.

Figura 3 – Algoritmo com abordagem reversa para diagnóstico de sífilis (iniciando-se com teste treponêmico)

alguns dias após o diagnóstico. O registro do título desse exame servirá como base para o monitoramento clínico e laboratorial.²³

Somente variações de titulação nos testes não treponêmicos de mais ou menos duas diluições possuem relevância clínica. Variações no resultado em apenas uma diluição (ex.: RPR com reatividade 1:8 ao diagnóstico e reatividade 1:4 ou 1:16 no monitoramento do tratamento) podem representar apenas uma diferença de interpretação laboratorial.²⁴

A negatificação do teste não treponêmico (sororreversão) é mais comum quando o tratamento é realizado em estágios mais recentes da infecção (sífilis primária e início de sífilis secundária). A queda da titulação em resposta ao tratamento pode ser mais lenta nos casos de tratamento de sífilis tardia.²⁵

A persistência de resultados reagentes em testes não treponêmicos após o tratamento adequado e com queda prévia da titulação em pelo menos duas diluições, quando descartada nova exposição de risco durante o período analisado, é chamada de “cicatriz sorológica” e não caracteriza falha terapêutica. É importante observar esses critérios porque títulos baixos não necessariamente refletem cicatriz sorológica.^{5,7,8}

A avaliação da presença de novos sinais e sintomas clínicos, da epidemiologia (reexposição) e do histórico de tratamento (duração, adesão e esquema terapêutico) é fundamental, pois muitas vezes é difícil distinguir entre reinfeção, reativação e cicatriz sorológica.¹

Testes diagnósticos para investigação da neurosífilis

A bactéria *T. pallidum* se espalha para o sistema nervoso central poucos dias após a exposição.²⁶ A neurosífilis pode ocorrer a qualquer momento no curso da sífilis e não deve ser considerada apenas uma manifestação de sífilis “terciária”. As formas iniciais de neurosífilis ocorrem dentro de meses até os primeiros anos após a infecção primária e afetam as meninges e os vasos sanguíneos, enquanto as formas tardias ocorrem anos a décadas após a infecção primária e também afetam o parênquima cerebral e a medula espinhal.^{26,27}

O diagnóstico da neurosífilis é baseado em uma combinação de achados clínicos, alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR) e resultado do VDRL no LCR. Por não haver teste de referência

(padrão ouro) que tenha boa sensibilidade e especificidade, o diagnóstico de neurosífilis continua a ser um desafio na prática clínica.^{1,5,6,27,28}

O VDRL é o teste de escolha para investigação da neurosífilis.²⁷⁻²⁹ A sensibilidade do VDRL no LCR varia de 50% a 70%; esses valores podem ser 30% menores se o teste utilizado for o RPR.^{26,28,30} Um VDRL reagente no LCR confere diagnóstico de neurosífilis, embora haja possibilidade de encontrar resultados falso-reagentes em algumas situações (ex.: tripanossomíase, malária cerebral e carcinomatose meníngea).^{8,31-33}

Os testes treponêmicos, mesmo que apresentem alta sensibilidade, não são muito úteis, pois mantêm-se reagentes pela vida toda e apresentam especificidade muito variável no LCR.²⁸ Portanto, não se recomenda a solicitação de rotina desse teste, principalmente no atual cenário epidemiológico brasileiro.^{1,2}

É raro encontrar pacientes com neurosífilis que não apresentem pleocitose na análise do LCR, sendo o aumento linfomonocitário o mais comum.³⁴ Níveis de proteína no LCR não são sensíveis e específicos para neurosífilis, mas sua normalização é importante para o monitoramento pós-tratamento.³⁴⁻³⁷

Testes diagnósticos para investigação da sífilis congênita

Para o diagnóstico da sífilis congênita, deve-se avaliar a história clínico-epidemiológica da mãe, realizar exame físico detalhado da criança e avaliar os resultados dos testes laboratoriais e dos exames radiológicos.^{1,38}

Quando houver histórico de sífilis em gestante, independentemente do tratamento da mãe, devem-se comparar os resultados de testes não treponêmicos em sangue periférico do recém-nascido e da mãe, coletados simultaneamente e utilizando-se o mesmo método.¹ Os testes não treponêmicos do recém-nascido não devem ser realizados com amostra de cordão umbilical, dada a mistura do sangue do recém-nascido com o materno.^{1,2,6}

Tem-se indicativo de sífilis congênita somente quando o resultado dos testes não treponêmicos da amostra do recém-nascido for maior do que o da mãe em, pelo menos, duas diluições (ex.: materno 1:4, recém-nascido \geq 1:16), devido à possibilidade da passagem de anticorpos IgG maternos para o bebê durante a gestação.^{1,2,5,8}

Quando observados sinais e sintomas na criança, também podem ser realizados exames diretos para pesquisa de *T. pallidum* em amostras de material coletado de lesões cutâneo-mucosas ou de secreção nasal, ou, ainda, amostras de biópsia ou necropsia, quando for o caso.^{5,8} Crianças com sífilis congênita devem ser avaliadas com uma série de exames adicionais, com destaque para a análise de LCR, considerando-se os achados para o diagnóstico de neurosífilis anteriormente descritos.¹

Não se devem utilizar testes treponêmicos até os 18 meses de idade, pois não há correlação entre a positividade dos testes treponêmicos do recém-nascido e da mãe que possa sugerir sífilis congênita.^{1,8,21} Testes que detectam anticorpos treponêmicos IgM (ex: FTA-Abs IgM, imunoenaios enzimáticos IgM) também não são recomendados para diagnóstico da sífilis congênita, porque, embora não ultrapassem a barreira placentária, esses anticorpos não são detectados em todos os casos de sífilis congênita, o que pode implicar o não tratamento de crianças com sífilis.^{1,5,6}

Perspectivas futuras de inovação na rotina de testagem para investigação de sífilis

Ocorreram muitos avanços na área de testes diagnósticos das diferentes infecções, incluindo os de sífilis. Tais progressos permitiram novas abordagens no diagnóstico e monitoramento da doença, ampliando o acesso à testagem e fornecendo ferramentas que auxiliam a tomada de decisão em relação ao paciente.

Os testes rápidos para investigação concomitante de HIV e sífilis apresentam boa sensibilidade para a detecção de anticorpos contra o HIV, mas demonstram sensibilidade moderada (embora adequada) para a detecção de anticorpos treponêmicos.³⁹ O uso de tais testes pode otimizar a rotina em serviços de saúde e garantir a testagem para sífilis nos programas de pré-natal conforme as diretrizes aplicadas no Brasil, especialmente em áreas de difícil acesso a uma rede laboratorial eficaz.⁹

Versões laboratoriais de testes rápidos capazes de detectar simultaneamente anticorpos não treponêmicos e treponêmicos já estão disponíveis para uso. Revisões sistemáticas realizadas sugerem que a versão laboratorial de tais testes possui sensibilidade e especificidade similar à dos testes tradicionais.⁴⁰ Já os testes rápidos

possuem sensibilidade reduzida quando comparados às metodologias laboratoriais para a detecção de anticorpos não treponêmicos⁴¹ e não fornecem valores de titulação dos anticorpos, o que dificulta a diferenciação de uma sífilis ativa ou de um processo de cura.¹

Versões automatizadas de RPR já foram desenvolvidas mundialmente, sendo ainda necessárias validações dessa metodologia para sua incorporação à rotina laboratorial.⁴²

A utilização de NAAT do tipo multiplex permite a detecção de um ou mais patógenos simultaneamente em uma única amostra, com pouco ou nenhum custo adicional no valor final, e favorece o diagnóstico oportuno de outros patógenos além de *T. pallidum*, com direcionamento correto no tratamento das úlceras genitais.⁵

Considerações finais

O diagnóstico de sífilis requer a combinação de dados clínicos, resultados de testes diagnósticos, histórico de infecções passadas, registro de tratamento recente e investigação de exposição a risco. Os testes diagnósticos contemplam exames diretos e testes imunológicos (treponêmicos e não treponêmicos). Os exames diretos são úteis para identificação de *T. pallidum* em lesões. Os testes imunológicos devem ser empregados conforme os algoritmos convencional ou reverso, com combinação de dois ou mais testes. Os testes não treponêmicos também são úteis para monitoramento do tratamento e diagnóstico de neurosífilis e sífilis congênita. A descentralização da testagem rápida para serviços de atenção primária à saúde e maternidades pode proporcionar o diagnóstico com brevidade e o tratamento adequado, sobretudo quando se tratar de gestantes e populações com maior vulnerabilidade à sífilis.

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram na concepção e delineamento do artigo. Gaspar PC redigiu a primeira versão do manuscrito. Gaspar PC, Bigolin A e Bazzo ML revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 pela contribuição substancial para a realização deste trabalho.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 26]. 131 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>
2. 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 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.012, de 19 de outubro de 2016. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 20 out 2016 [citado 2020 out 26]; Seção 1:25. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/portaria-no-2012-de-19-de-outubro-de-2016>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 8 out 2018 [citado 2020 out 26]; Seção 1:88. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf
5. World Health Organization - WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 20]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F3CF2BA?sequence=1
6. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 1]; 64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/>
7. Hook EW. Syphilis. Lancet [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Jul 1]; 389(10078):1550-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4)
8. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Jun 25]; 3:17073. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
10. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abud-Raddad L, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Jun 8]; 97(8):548-62. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/97/8/18-228486/en/>
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis |

2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 [citado 2020 jun 20]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
12. Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. Long-term in vitro culture of the syphilis spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. mBio [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Jun 4]; 9(3):e01153-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/mBio.01153-18>
 13. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Jun 29]; 8(1):1-21. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1-21.1995>
 14. Larsen S, Pope V, Johnson RE, Kennedy EJ. A manual of tests for syphilis. 9th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1998.
 15. Buffet M, Grange PA, Gerhardt P, Carlotti A, Calvez C, Bianchi A, et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. J Invest Dermatol [Internet]. 2007 Oct [cited 2020 Jun 3]; 127(10):2345-50. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700888>
 16. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. Can J Infect Dis Med Microbiol [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 Jun 16]; 16(1):45-51. Available from: <https://doi.org/10.1155/2005/597580>
 17. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, et al. European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Jul 2]; 28(12):1581-93. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
 18. Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. J Clin Lab Anal [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Jun 22]; 33(5):e22890. Available from: <http://doi.org/10.1002/jcla.22890>
 19. Berkowitz K, Baxi L, Fox HE. False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and diagnosis of syphilis during pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1990 Sep [cited 2020 Jun 6]; 163(3):975-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91107-n](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91107-n)
 20. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin Vaccine Immunol [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Jun 6]; 22(2):137-47. Available from: <https://doi.org/10.1128/CVI.00681-14>
 21. Singh AE, Guenette T, Gratrix J, Bergman J, Parker P, Anderson B et al. Seroreversion of treponemal tests in infants meeting Canadian surveillance criteria for confirmed early congenital syphilis. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Jun 15]; 32(3):199-202. Available from: <http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318273599c>
 22. Organización Panamericana de la Salud - OPAS. Orientación para el diagnóstico de la sífilis en América Latina y el Caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2015 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7707>
 23. Holman KM, Wolff M, Seña AC, Martin DH, Behets F, Van Damme F, et al. Rapid plasma reagin titer variation in the 2 weeks after syphilis therapy. Sex Transm Dis [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Jun 30]; 39(8):645-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182536574>
 24. World Health Organization - WHO. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>
 25. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Jun 17]; 312(18):1905-17. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
 26. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbedding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. Clin Infect Dis [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Jun 4]; 48(6):816-21. Available from: <https://doi.org/10.1086/597096>
 27. Marra CM. Neurosyphilis. Continuum (Minneapolis, Minn.) [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Jun 20]; 21(6):1714-28. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde>
 28. Ropper AH. Neurosyphilis. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Jun 9]; 381(14):1358-63. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
 29. Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. Sex Transm Dis [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Jun 25]; 39(6):453-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde>

30. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantalo LC. Cerebrospinal fluid Treponema pallidum particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Jun 13]; 55(6):1865-70. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-17>
31. Chesney SOU, Kemp JE. Incidence of Spirochaeta pallida in cerebrospinal fluid during early stage of syphilis. *JAMA* [Internet]. 1924 [cited 2020 Jun 1]:736-40. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1924.02660220001001>
32. Madieto G, Ho KC, Walsh P. False-positive VDRL and FTA in cerebrospinal fluid. *JAMA* [Internet]. 1980 Aug [cited 2020 May 25]; 244(7):688-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1980.03310070038026>
33. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* [Internet]. 1988 Dec [cited 2020 Jun 14]; 109(11):855-62. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-11-855>
34. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Jun 25]; 52(1):68-72. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250072015>
35. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. Neurosyphilis. New York: Oxford University Press; 1946.
36. Musher DM. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the tpp47 gene: a new test for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Jun 4]; 63(9):1187-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw518>
37. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Jun 25]; 45(3):147-51. Available from: <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000723>
38. Peeling RW, YH. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Jun 19]; 82(6):439-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622868/pdf/15356937.pdf>
39. Gliddon HD, Peeling RW, Kamb ML, Toskin I, Wi TE, Taylor MM. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Jul 15]; 93(S4):S3-15. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-053069>
40. Tesfazghi MT, Anderson NW, Gronowski AM, Yarbrough ML. Clinical performance of the BioPlex 2200 syphilis total & RPR assay at a tertiary medical center with a high rate of syphilis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Jun 25]; 57(1):e01487-18. Available from: <http://doi.org/10.1128/JCM.01487-18>
41. Marks M, Yin YP, Chen XS, Castro A, Causer L, Guy R, et al. Metanalysis of the performance of a combined treponemal and nontreponemal rapid diagnostic test for syphilis and yaws. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jun 10]; 63(5):627-33. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw348>
42. Tescic V. Recent advances in syphilis testing. *AACC* [Internet]. Washington, D.C.: Clinical Laboratory News; 2017 [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.aacc.org/cln/articles/2017/december/recent-advances-in-syphilis-testing>
43. Bazzo ML, Motta LR, Rudolf-Oliveira RCM, Bigolin A, Golfetto L, Mesquita F, et al. Evaluation of seven rapid tests for syphilis available in Brazil using defibrinated plasma panels. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 26]; 93(S4):S46-50. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053177>

Abstract

*The recommendations for diagnostic tests for investigating syphilis are part of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections and the Technical Manual for Syphilis Diagnosis, published by the Brazilian Ministry of Health. These recommendations were developed based on scientific evidence and discussions with a panel of experts. Aiming to contribute to the efforts of health service managers and health professionals in qualifying health care, this article presents the use of direct tests to detect *Treponema pallidum* in lesions, as well as algorithms that combine treponemal and non-treponemal antibody tests to assist in the diagnosis of syphilis. The article also covers use of non-treponemal tests to investigate neurosyphilis and guidelines for interpreting non-treponemal antibody titers in monitoring treatment and diagnosis of congenital syphilis, as well as prospects for innovations in diagnosis. The important role of rapid immunochromatographic treponemal tests for public health and for addressing syphilis is also highlighted.*

Keywords: Syphilis; Neurosyphilis; Congenital Syphilis; Diagnosis.

Resumen

*Las recomendaciones de las pruebas de diagnóstico de sífilis forman parte del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual y del Manual Técnico para el Diagnóstico de Sífilis, publicados por el Ministerio de Salud de Brasil. Estos documentos fueron preparados en base a la evidencia científica y discusiones con expertos. Con el objetivo de contribuir con los administradores y profesionales de la salud pública en la calificación de la atención, este artículo presenta el uso de pruebas directas para la detección de *Treponema pallidum* en lesiones, además de algoritmos que combinan pruebas treponémicas y no treponémicas para ayudar al diagnóstico. También se presentan las pruebas no treponémicas para investigar la neurosífilis y orientaciones para la interpretación de títulos de anticuerpos no treponémicos para monitorear la respuesta al tratamiento y diagnosticar la sífilis congénita, así como las perspectivas futuras para las innovaciones diagnósticas. También se enfatiza el uso de pruebas inmunocromatográficas treponémicas rápidas como una herramienta importante para la salud pública y para el enfrentamiento de la sífilis.*

Palabras clave: Sífilis; Neurosífilis; Sífilis Congénita; Diagnóstico.

Recebido em 21/08/2020

Aprovado em 15/10/2020

Editora associada: Taís Freire Galvão – orcid.org/0000-0003-2072-4834