

---

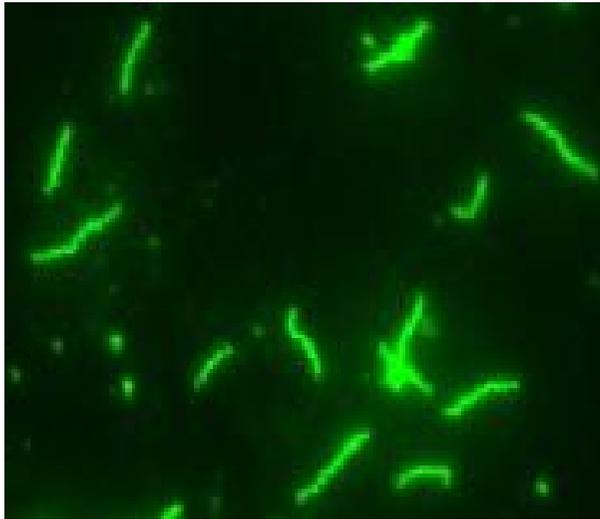
# Diagnóstico Laboratorial da Sífilis

**Edilene Peres Real da Silveira**  
Pesquisador Científico  
Instituto Adolfo Lutz

**Webinar**  
**10/03/2021**



# Diagnóstico Laboratorial da Sífilis



*Treponema pallidum*

- Agente etiológico: *Treponema pallidum*, gênero *Treponema*.
- Transmissível, sistêmica, de evolução crônica, com manifestações cutâneas e mucosas.
- Não é cultivável, destruído pelo calor e falta de umidade (26 h)
- **Classificação:**
  - **Sífilis adquirida:** contato sexual e transfusão sanguínea;
  - **Sífilis congênita:** transplacentário.

# Classificação Clínica da Sífilis

---

**Sífilis recente** (primária, secundária e latente recente): até 1 ano de evolução

**Sífilis tardia** (latente tardia e terciária): após 1 ano de evolução

**Sífilis primária:** período de incubação: 10 a 90 dias  
Aparecimento do cancro duro, indolor que desaparece em 3 a 12 semanas, com ou sem tratamento.

- **Sífilis secundária:**  
6 a 8 semanas após a fase primária. É caracterizada por lesões mucocutâneas disseminadas em todo o organismo.

A transmissão é mais frequente nas fases primária e secundária.

# Classificação Clínica da Sífilis

- **Sífilis latente:** Não apresenta manifestações clínicas, porém causa danos nos órgãos internos. **Latente recente** (até um ano de infecção) e **latente tardia** (mais de um ano de infecção).



# Classificação Clínica da Sífilis

- **Sífilis terciária:**

15 a 30 anos após a infecção não tratada. É caracterizada por manifestações clínicas do sistema cardiovascular, pele, osso e sistema nervoso central.

## SÍFILIS TERCIÁRIA



# Diagnóstico laboratorial da sífilis

---

Os testes utilizados para o diagnóstico da sífilis são divididos:

**Exame direto e testes imunológicos**

# Diagnóstico laboratorial da sífilis

## Exames diretos

São observadas as espiroquetas em material retirado das lesões primárias ou secundárias ativas

	Manifestações clínicas da sífilis	Material	Sensibilidade/ especificidade	Significado clínico
Exame em campo escuro	Lesões primárias e secundárias	Exsudato seroso das lesões ativas	Alta sensibilidade e especificidade. Teste eficiente e de baixo custo para diagnóstico direto da sífilis. Depende da experiência do técnico.	<b>Positivo:</b> infecção ativa. Considerar diagnóstico diferencial com treponemas não patogênicos e outros organismos espiralados <b>Negativo:</b> considerar que 1) número de <i>T. pallidum</i> na amostra não foi suficiente para sua detecção; 2) a lesão está próxima à cura natural; 3) a pessoa recebeu tratamento sistêmico ou tópico
Pesquisa Direta em material corado		Esfregaço em lâmina ou cortes histológicos com diferentes corantes	Todas as técnicas têm sensibilidade inferior à microscopia de campo escuro	

Fonte: DCCI/SVS/MS

# Diagnóstico laboratorial da sífilis

## Testes imunológicos

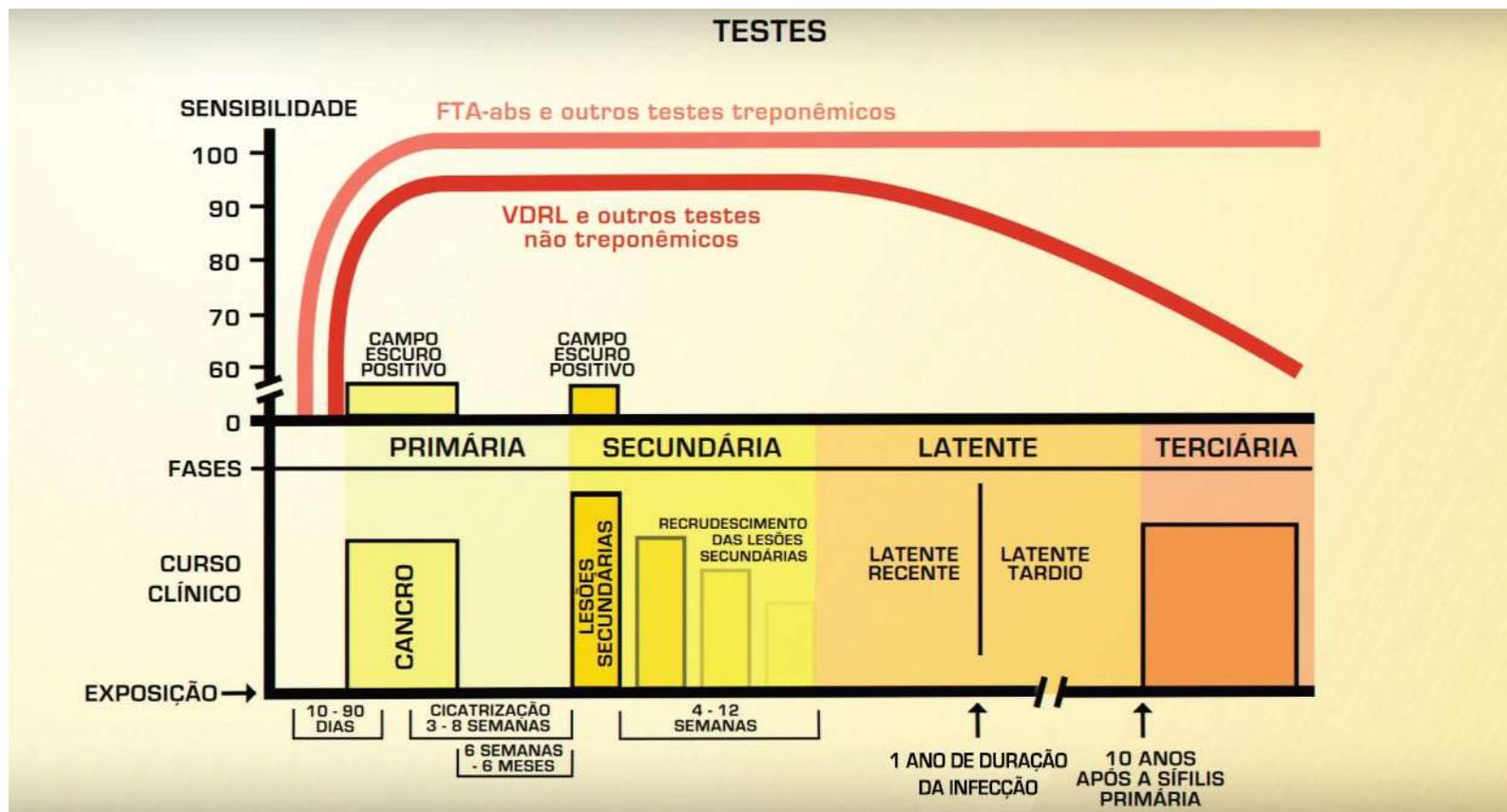
São os mais utilizados na prática clínica

<b>TESTES IMUNOLÓGICOS</b>	<b>Não Treponêmicos</b>	<b>VDRL USR RPR TRUST</b>	Quantificáveis. Importantes para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento
	<b>Treponêmicos</b>	<b>FTA-Abs ELISA/EQL TPHA/TPPA/MHA-TP Teste Rápido (TR)</b>	São os primeiros a ficarem reagentes. Podem ser usados como teste de triagem. Também são empregados como confirmatório. Na maioria das vezes, permanecem reagentes mesmo após o tratamento, por toda vida da pessoa. Não são indicados para monitoramento da resposta ao tratamento.

Fonte: DCCI/SVS/MS

# Diagnóstico laboratorial da sífilis

Desempenho dos testes laboratoriais associados a cada fase da sífilis não tratada



Fonte: modificado de BRASIL, 2006.

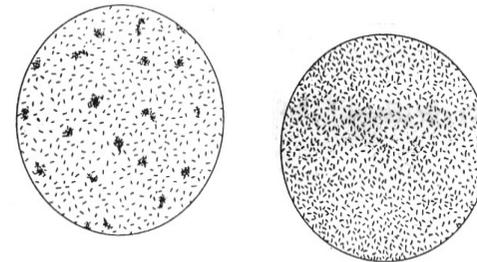
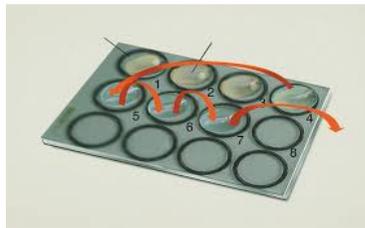
# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

## Testes não treponêmicos

Ag: mistura de cardiolipina, lecitina e colesterol

**VDRL** (*Veneral Disease Research Laboratory*) – flocculação do Ag em emulsão

**USR** (*Unheated Serum Reagin*) - contendo EDTA\* e cloreto de colina\*\*



**RPR** (*Rapid Plasma Reagin*) – contendo partículas de carvão



**TRUST** (*Toluidine Red Unheated Serum Test*) – contendo vermelho de toluidina



# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

## Testes não treponêmicos:

### Falso Positivo

Agudo (<6m)	Crônico (>6m)
Hepatites	LES
Mononucleose	Drogas iv. ilícitas
Pneumonia viral	Idosos
Malária	Hanseníase
Imunizações	Neoplasias
<b>Gravidez!!!</b>	outras trepon.

### Falso negativo

Sífilis primária  
Sífilis latente  
Prozona (1 a 2% - sífilis 2<sup>a</sup>).

**Fenômeno prozona** : excesso de anticorpos em relação ao antígeno. Embora contenha anticorpos não treponêmicos, apresenta resultado não reagente quando é testada sem diluir.

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

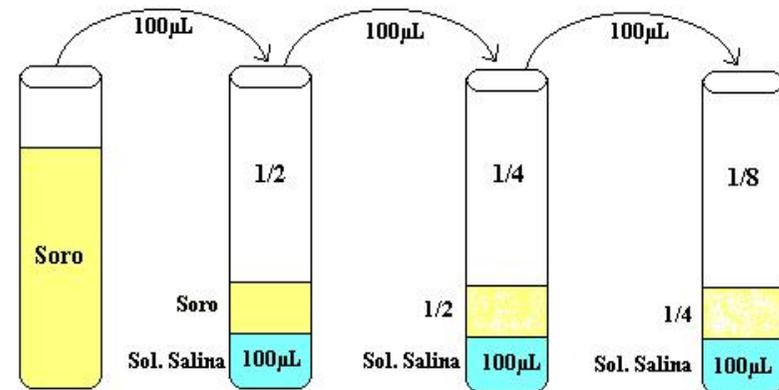
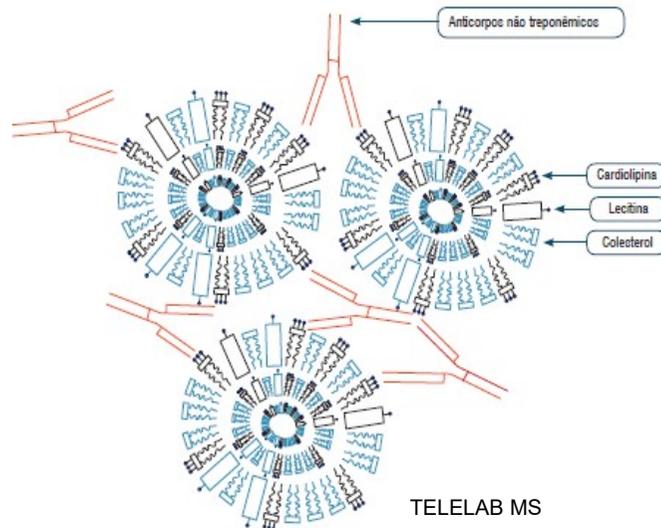
## Testes não treponêmicos - VDRL

O teste qualitativo inicia com amostra pura e diluída 1:8 ou 1:16.

Toda amostra reagente no teste qualitativo deve ser testada com o teste quantitativo para determinar o título, ou seja, a maior diluição da amostra que ainda é reagente (ex.: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32...)

Se a amostra for não reagente no teste qualitativo, não precisa de diluição para quantificação de anticorpos.

Variações do título em uma diluição (ex. de 1:2 para 1:4; ou de 1:16 para 1:8) normalmente não são levadas em consideração.

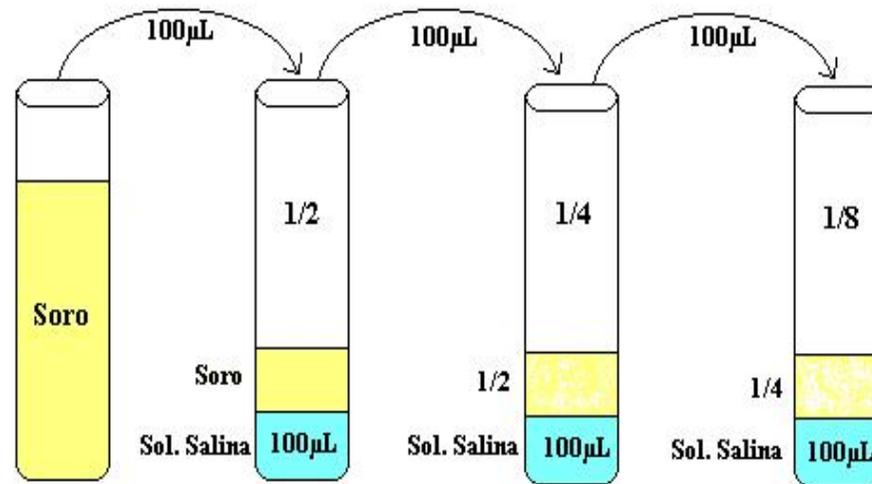


# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

## Testes não treponêmicos - VDRL

### TÍTULO x DILUIÇÃO

Quando os títulos da amostra diminuem em duas diluições (ex.: de 1:64 para 1:16), isso significa que o título da amostra caiu quatro vezes. Isso porque a amostra é diluída em um fator 2; logo, uma diluição equivale a dois títulos. A última diluição que ainda apresenta reatividade permite determinar o título (ex.: amostra reagente até a diluição 1:8 corresponde ao título 8).



# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

---

## Testes não treponêmicos

- A queda adequada dos títulos é o indicativo de sucesso do tratamento.
- O monitoramento deve ser realizado com teste não treponêmico e, sempre que possível, com o mesmo método diagnóstico. Por exemplo: se o diagnóstico for realizado com VDRL, deve-se manter seguimento com VDRL. Em caso de diagnóstico realizado com RPR, manter seguimento com RPR.
- A investigação da sífilis deve ser realizada para qualquer diluição do teste não treponêmico (ex.: VDRL, RPR).
- Não existe ponto de corte.

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

---

## Exame do líquido – LCR

- O VDRL é a prova recomendada para exame do LCR. Tem baixa sensibilidade (30-47% FN) e alta especificidade.
- A concentração de antígeno no líquido é menor;
- O antígeno é diluído em NaCl 10% (partes iguais e dura 2 horas);
- O volume de antígeno na reação também é menor;

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

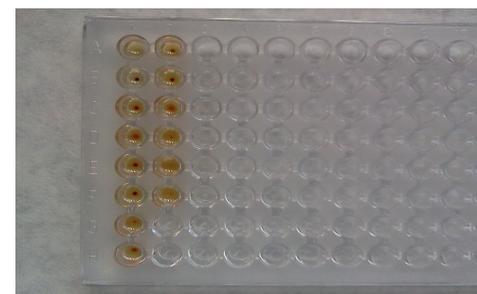
## Testes Treponêmicos

Testes classicamente utilizados:

**FTA-Abs** (teste de imunofluorescência indireta);



**TPHA – MHTP ou TTPA** (teste de hemaglutinação para *T.pallidum*);



# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

## Testes Treponêmicos

**EIA - ELISA** (ensaio imunoenzimático-  
*Enzyme linked Immuno sorbent Assay*)

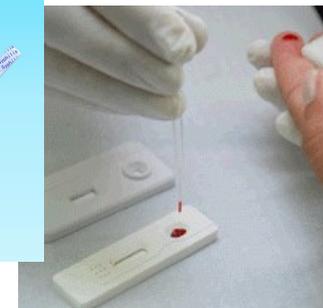


**CLIA** (*Chemiluminescente immunoassay*) Quimioluminescência



**TR - TESTE RÁPIDO-**

Imunocromatografia  
de fluxo lateral  
ou plataforma  
de duplo percurso



# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

## PCR

O DNA do *T.pallidum* é detectado com uso de *primers* para o gen codificador de proteína com peso molecular de 47 kDa.

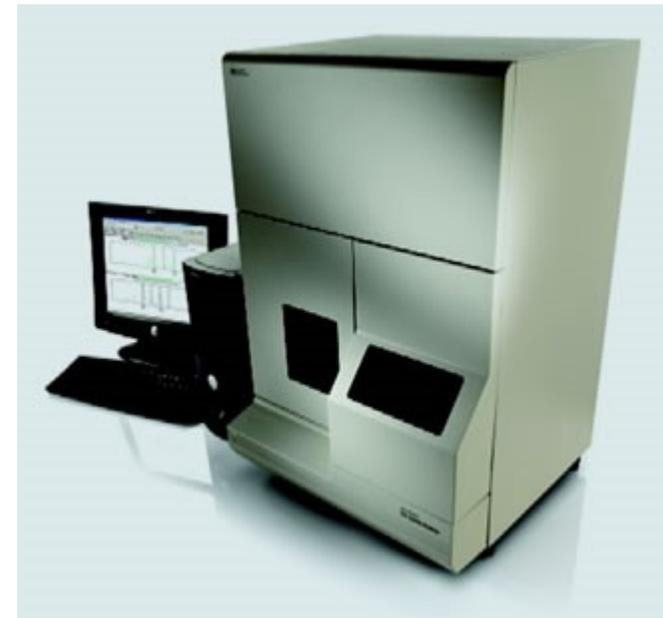
**Mais eficiente para confirmar um diagnóstico da sífilis do que para excluir um diagnóstico em amostras de lesões.**

Amostras: pele, mucosa ou tecido de lesões; não recomendado para sangue ou soro.

Alta sensibilidade e especificidade para amostras de úlceras genitais.

Requer equipamento especializado e experiência.

O uso de imunoblot para IgM é controverso devido à limitação na disponibilidade de testes e dados inconclusivo (Rosanna W. Peeling, 2017).



Real time PCR System - PCR em tempo real

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

---

Os testes para pesquisa de IgM possuem baixa sensibilidade (até 50%).

Resultado negativo não exclui o diagnóstico de sífilis.

O FTA-Abs IgM- resultado falso negativo, competição entre anticorpos IgM e IgG.

Alguns conjugados não são específicos em detectar os níveis de Acs IgM.

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

---

Para estabelecer o diagnóstico, são necessários pelo menos dois testes imunológicos (teste treponêmico + teste não treponêmico).

## TESTE TREPONÊMICO

(ex: teste rápido ou FTA-Abs ou TPHA ou EQL ou ELISA)

**MAIS** 

## TESTE NÃO TREPONÊMICO

(ex: VDRL ou RPR ou TRUST).

A ordem de realização fica a critério do serviço de saúde.

# Diagnóstico laboratorial da sífilis

---

O diagnóstico da sífilis é preconizado pela **Portaria nº 2.012, de 19 de outubro de 2016**, que aprova o “**Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis**”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.

**Revoga** a **Portaria nº 3.242/S/M/MS, de 30 de dezembro de 2011**.



Em revisão

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

---

## Fluxogramas

### **Fluxograma 1 - Teste inicial não treponêmico confirmado por teste treponêmico**

indicado para serviços que dispõem de infraestrutura laboratorial com capacidade de liberação rápida dos resultados.

### **Fluxograma 2 - Diagnóstico laboratorial reverso de sífilis baseado em testes imunológicos automatizados**

infraestrutura laboratorial com automação e um grande número de amostras diariamente, na qual se emprega um teste treponêmico do tipo Elisa, quimioluminescência ou outros equivalentes como primeiro teste, seguido por um teste não treponêmico para a confirmação do diagnóstico.

### **Fluxograma 3 - Diagnóstico da sífilis com a utilização de testes rápidos treponêmicos**

utiliza os testes rápidos (TR) treponêmicos como testes de triagem.

# Interpretação Recomendada

Teste		Possíveis interpretações/condução	O que fazer?
Primeiro Teste	Teste complementar		
Teste Treponêmico Reagente	Teste Não Treponêmico Reagente	sífilis ativa, sífilis latente ou sífilis tratada. Se houver histórico de tratamento adequado, pode representar cicatriz sorológica	Tratar e monitorar tratamento; Seguimento mensal TNT para gestantes; Notificar e investigar caso de sífilis em gestante.
Teste Treponêmico Reagente	Teste Não Treponêmico Não reagente	Realiza-se um terceiro teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro. Se não reagente, pode ser resultado falso reagente para o primeiro teste, podendo excluir o diagnóstico de sífilis. Se reagente, suspeita-se de sífilis recente ou tardia, sífilis tratada, caso haja documentação de tratamento adequado.	No caso de suspeita de sífilis primária, aguardar 30 dias para repetir teste não treponêmico. Porém, nas situações especiais, como em gestantes, recomenda-se tratar. Notificar e investigar o caso de sífilis em gestante
Teste Não Treponêmico Reagente	Teste Treponêmico Não Reagente	Provável falso-reagente no teste não treponêmico. Realizar teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro teste treponêmico realizado. O resultado final do fluxograma será definido pelo resultado desse terceiro teste.	Nas situações com novo teste treponêmico reagente: Tratar, realizar monitoramento mensal com teste não treponêmico. Notificar caso de sífilis em gestante. Se não houver outro TT disponível, o fluxograma deverá ser repetido após 30 dias.
Teste Não Treponêmico Não Reagente OU Teste Treponêmico Não Reagente	Não realizar teste se não houver suspeita clínica de sífilis primária	Ausência de infecção ou período de incubação (janela imunológica) de sífilis recente	Em caso de suspeita clínica e/ou epidemiológica, solicitar nova coleta. Isso não deve retardar a instituição do tratamento, caso o diagnóstico de sífilis seja o mais provável ou o retorno da pessoa ao serviço de saúde não possa ser garantido

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

Teste		?????	?????
Não Treponêmico	Treponêmico		
Reagente títulos baixos	Reagente	cicatriz sorológica <b>CUIDADO!!!</b>	Comprovadamente sífilis e tratamento realizado adequadamente

Títulos baixos também são encontrados na infecção recente, estágios tardios da infecção (Acs circulando em baixas concentrações).

# Diagnóstico Laboratorial da sífilis

## sífilis congênita

- Testes sorológicos para sífilis no recém-nascido podem resultar negativos se a mãe foi:
  - Recentemente infectada;
  - Se o recém-nascido é pré-termo ou;
  - Se a mãe foi tratada na gestação e os seus títulos estão diminuindo.
- **Teste não treponêmico: Título maior do que o materno em pelo menos duas diluições** (ex. 1:4 materno e > ou igual 1:16 criança) é fortemente sugestivo de infecção congênita. Ausência desse achado não exclui a possibilidade do diagnóstico de sífilis congênita. É preciso realizar exame físico da criança. Os RN nascidos de mãe com diagnóstico de sífilis durante a gestação, deverão realizar teste não treponêmico ( coletar sangue periférico, **NÃO** utilizar sangue de cordão umbilical). Testagem simultânea da mãe e da criança.
- **Teste Treponêmico: Não se recomenda a realização do TT até os 18 meses de idade.** Testes positivos em recém-nascidos não significam infecção congênita (transferência de Ac IgG maternos).

# Considerações

---

O profissional de saúde, médico ou enfermeiro, deve solicitar os testes para sífilis, **explicitando no formulário de solicitação** a finalidade do exame:

**Diagnóstico de sífilis:** quando há suspeita de sífilis, independentemente do estágio específico;

**Diagnóstico de sífilis após TR reagente:** quando foi realizada testagem rápida no serviço de saúde, com resultado reagente.

**Monitoramento do tratamento de sífilis:** quando o diagnóstico da sífilis e tratamento já foram realizados, para monitorar os títulos dos anticorpos não treponêmicos. **Sempre que possível, com o mesmo método do diagnóstico.**

No laudo devem constar todos os resultados dos testes realizados.

# Critérios de avaliação após tratamento

---

- Seguimento do paciente, os testes não treponêmicos (ex.: VDRL) devem ser realizados a cada três meses no primeiro ano de acompanhamento do paciente e a cada seis meses no segundo ano.
- indicação de sucesso de tratamento: diminuição da titulação em duas diluições até 3 meses e três diluições até 6 meses após tratamento. (ex.: título era 1:64 e cai para 1:16)
- Quanto mais precoce for o diagnóstico e o tratamento, mais rapidamente haverá desaparecimento dos anticorpos circulantes e consequente negatização dos testes não treponêmicos, ou, ainda, sua estabilização em títulos baixos.
- Possibilidade de reinfecção ou reativação da infecção: elevação de títulos em duas diluições ou mais (ex.: título de 1:16 para 1:64)

# Considerações

---

- O resultado laboratorial indica o estado sorológico do indivíduo e deve ser associado à história clínica e/ou epidemiológica do indivíduo.
- Confirmar infecção treponêmica na mesma amostra que foi realizada o teste não treponêmico.
- Não existem testes laboratoriais que apresentem 100% de sensibilidade e 100% de especificidade. Resultados falso-negativos, falso-positivos, indeterminados ou discrepantes entre os testes distintos podem ocorrer na rotina do laboratório clínico.
- A implementação do Controle de qualidade são as melhores formas de manter a qualidade do testes não treponêmicos e testes treponêmicos.

---

**Obrigada!!!!**

[edilene.silveira@ial.sp.gov.br](mailto:edilene.silveira@ial.sp.gov.br)

