

Interpretação das Reações Sorológicas para Diagnóstico e Seguimento Pós-Terapêutico da Sífilis

Treponemal and Non-Treponemal Serological Tests Interpretation for Syphilis Diagnosis and Follow-up After Treatment

SIDNEY ROBERTO NADAL,¹ TSBCP; VALÉRIA MARIA DE SOUZA FRAMIL²

¹ Professor Voluntário, Doutor da Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo; ² Professora Assistente, Doutora da Clínica de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica da Santa Casa de São Paulo.

NADAL SR; FRAMIL VMS. Interpretação das Reações Sorológicas para Diagnóstico e Seguimento Pós-Terapêutico da Sífilis. *Rev bras Coloproct*, 2007;27(4): 479-482.

RESUMO: A sífilis ainda é freqüente, e quando não diagnosticada e tratada corretamente, poderá causar seqüelas irreversíveis. Desta maneira, faz-se necessário saber quais os exames mais adequados para cada forma da infecção, bem como interpretar os seus resultados. Atualmente, a pesquisa da doença é realizada combinando testes específicos e não específicos, e a maioria dos autores utiliza o VDRL ou o RPR e o FTA-ABS ou o ELISA. Muitos laboratórios têm optado pelo VDRL e o ELISA por serem de fácil execução. Essas reações se tornam positivas a partir da segunda semana após o aparecimento do cancro sífilítico. O VDRL é considerado positivo quando seu título for igual ou superior a 1/16. Títulos inferiores são considerados falso-positivos quando os testes treponêmicos forem negativos. Entretanto, algumas condições estão associadas com VDRL reagente e ELISA não reagente, sem história prévia de sífilis. O VDRL é indispensável no seguimento pós-tratamento da sífilis. Recomenda-se o exame a cada seis meses, até o final do segundo ano. O teste pode permanecer positivo em 6,6% nos casos de doença primária e em 8,39% das formas secundárias 30 meses após o tratamento. Nesses casos, é necessário diferenciar entre a persistência do exame reagente e a re-infecção pelo *T.pallidum*. Nos doentes infectados pelo HIV, recomenda-se o exame a cada três meses. A reversão do VDRL é similar à dos doentes HIV-negativo e não está relacionada à contagem sérica dos linfócitos T CD4. O resultado falso-positivo foi descrito como 10 vezes mais freqüente nessa população. O exame torna-se negativo após 10 semanas, na maioria dos casos.

Descritores: Sífilis, cutânea. Diagnóstico, métodos. Testes sorológicos.

No início dos anos 90, houve diminuição da incidência das doenças sexualmente transmissíveis (DST), provavelmente pelas medidas de prevenção que provocaram mudanças nas práticas sexuais, estimuladas pela elevada taxa de morte entre os portadores da AIDS.¹ Todavia, na última década, o número de casos de sífilis vem crescendo em todo o mundo,^{2,3} e esse ressurgimento parece ser decorrente de fatores que incluem o comportamento sexual de risco, o aumento do uso de drogas “recreativas”, como a metanfetamina

e as que tratam a disfunção erétil, a *internet* como meio para encontrar parceiros sexuais e a falsa sensação de segurança associada à melhora clínica dos portadores do HIV em uso do coquetel de drogas antirretrovirais.³ Alguns estudos mostraram que a sífilis é a DST mais associada à contaminação pelo HIV^{3,4,5} e que tem incidência 90 vezes maior nessa população.⁴

O diagnóstico laboratorial da sífilis depende da sua fase de infecção. Os exames incluem a pesquisa direta em campo escuro do *Treponema pallidum*, me-

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Recebido em 10/09/2007

Aceito para publicação em 23/11/2007

lhora indicada na fase primária da doença, os testes sorológicos não-específicos, antilipídicos ou reagínicos, e os específicos ou antitreponêmicos.⁵ Entre os testes não-específicos, dispomos do VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) e do RPR (*Rapid Plasma Reagin*). São testes quantitativos, ambos de baixo custo, que ficam positivos entre as segunda e quarta semanas após aparecimento do cancro de inoculação e apresentando títulos mais elevados nas formas secundárias, recente latente e tardia. Por serem quantitativos e a pela tendência de se tornarem negativos entre seis e 12 meses, são os mais indicados para acompanhamento pós-terapêutico da doença.^{3,5,6} São testes não específicos, pois detectam anticorpos antilipídicos que surgem tanto na sífilis como em outras doenças.⁷ Os testes treponêmicos, como o FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*), o TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Test*) e o teste imunoenzimático (ELISA) são específicos e qualitativos, nos quais se emprega o antígeno do *T. pallidum*.⁷ Essas reações também se tornam positivas a partir da segunda semana após o aparecimento do cancro sífilítico,⁸ assim se mantendo em todas as fases evolutivas da sífilis não estando indicadas para o acompanhamento pós-tratamento da doença.^{3,5,9} Atualmente, a pesquisa para sífilis é realizada combinando testes específicos e não específicos, e a maioria dos autores utiliza o VDRL ou o RPR e o FTA-ABS ou o ELISA.^{2,10,11} Muitos laboratórios têm optado pelo VDRL e o ELISA por serem de fácil execução.

Os títulos do VDRL são considerados positivos quando 1/16 ou superiores.¹² Títulos inferiores são considerados falso-positivos^{5,10,12} quando os testes treponêmicos forem negativos.^{5,10,13} Algumas condições estão associadas com VDRL reagente e ELISA não reagente, sem história prévia de sífilis. Títulos baixos podem ser permanentes, como no lúpus eritematoso sistêmico, na síndrome antifosfolipídica¹⁴ e outras colagenoses, na hepatite crônica e no uso abusivo de drogas ilícitas injetáveis, na hanseníase, na malária, na mononucleose, na leptospirose⁵ ou podem ser temporários em algumas infecções, vacinações, medicamentos e transfusões de hemoderivados.⁶ Às vezes, pode ocorrer na gravidez e em idosos.⁶ As reações específicas, como FTA-ABS e ELISA, raramente são falso-reagentes, exceto em casos específicos, como na borreliose de Lyme, em que o FTA-ABS é positivo e o VDRL geralmente é negativo.¹⁵ Pacientes com VDRL e ELISA positivos, com história prévia de sífilis de até

12 meses e que apresentam VDRL com titulação de 1/8 ou inferior, são classificados como portadores da sífilis latente precoce. Aqueles com VDRL e ELISA positivos, sem história prévia de sífilis são tidos como portadores da sífilis latente tardia.¹⁶ A presença de grande quantidade de anticorpos pode evitar que haja floculação no soro puro (falso-negativo). Nessas ocasiões, a diluição do soro tornará a reação positiva. Esse fenômeno é chamado de “efeito prozona” e acontece em 1% dos doentes com secundarismo sífilítico, não sendo observado nos testes treponêmicos.¹⁷

O VDRL é indispensável no seguimento pós-tratamento da sífilis. Recomenda-se o exame a cada seis meses,^{2,3} até o final do segundo ano. Os títulos diminuem quatro vezes após três meses e oito vezes aos seis meses.¹⁸ Outros autores relataram que o teste permaneceu positivo em 16,47%, 11,38% e 6,6% nos casos de doença primária, e em 27,57%, 17,25% e 8,39% nas formas secundárias, respectivamente, em seis, 12 e 30 meses após o tratamento.¹⁹ Entretanto, é necessário que se saiba diferenciar entre a persistência do exame reagente e a re-infecção pelo *T. pallidum*.¹⁸ Há dados publicados referindo 63,6% de novas infecções em pessoas que já a haviam tratado anteriormente,¹² sugerindo que as práticas para o sexo seguro não vêm sendo respeitadas.

Quando qualquer outra DST é diagnosticada, incluindo a infecção pelo HIV, a pesquisa sorológica para sífilis é obrigatória. A presença do VDRL reagente nos portadores dessa infecção viral foi descrita entre 2,6 e 8,8% dos doentes,^{12,20,21} sendo maior entre os homens.¹² Preocupa a instalação da neurosífilis, que nesses casos tem resposta terapêutica mais pobre, e curso mais rápido, quando as contagens dos linfócitos T CD4 estiverem abaixo de 100/mm³, principalmente naqueles que não fazem uso da terapia antirretroviral.^{3,16,22} Ao lado disso, os doentes HIV-positivo praticam mais sexo sem proteção que a população soronegativa,³ inclusive aqueles com contagens das células T CD4 mais altas.²³ Por essas razões, recomenda-se rastreamento anual para as DST.³ Elevada prevalência de resultados falso-positivos e falso-negativos do VDRL tem sido relatada entre esses casos.

Nos doentes infectados pelo HIV, recomenda-se o exame a cada três meses.^{3,16} A reversão do VDRL é similar à dos doentes HIV-negativo e não está relacionada à contagem sérica dos linfócitos T CD4,²⁴ em-

bora a evolução seja mais rápida e agressiva¹² e o tratamento mais demorado.²⁵ VDRL falso-positivo foi descrito como 10 vezes mais freqüente nessa população.²⁶ Quando isso ocorrer, o teste deve ser repetido e, na maioria das vezes, torna-se negativo em até 10 semanas.¹⁰

Infelizmente, a sífilis ainda é freqüente e quando não diagnosticada e tratada corretamente, poderá causar seqüelas irreversíveis. Desta maneira, faz-se necessário saber quais os exames mais adequados para cada forma da infecção, bem como interpretar os seus resultados.

ABSTRACT: Syphilis remains frequent worldwide and, whether misdiagnosed and mistreated, it could cause irreversible sequelae. On this way, it is necessary to know what tests are more appropriated for each infection stage and to evaluate their results, as well. Nowadays, disease research is done with specific and non-specific serologic tests and most doctors usually indicated VDRL or RPR and FTA-ABD or ELISA. Most research laboratories are testing with VDRL and ELISA, because they are easier to perform than the others. These serologic tests become positive at the second week after anogenital ulcer appearance. VDRL is considered positive when titles are 1/16 or superior. Smaller titles are considered as false-positives whenever treponemal tests are negatives. However, some diseases are associated to a positive VDRL, while ELISA is negative, without a previous report of syphilis. VDRL is essential to syphilis post-treatment follow-up. This test must be done every six months, until the end of the second year. However, it can remain positive in 6.6% of patients with a primary infection, and in 8.39% of those with secondary forms, until the 30th month after the treatment. In these cases, it is necessary to exclude a re-infection by *T. pallidum*. In HIV-positive patients follow-up, serologic tests must be performed each three months. VDRL behavior is the same in HIV-negative or positive patients, and T CD4 lymphocytes counts have no influence. A false-positive result is 10 times more frequent in HIV-positive population, becoming negative after the 10th week, in most patients.

Key words: Syphilis, cutaneous. Diagnostic, methods. Serologic tests.

REFERÊNCIAS

1. Fonseca MG, Szwarcwald CL, Bastos FI. Análise sociodemográfica da epidemia de AIDS no Brasil, 1989-1997. Rev Saúde Publica. 2002;36:678-85.
2. Müller I, Brade V, Hagedorn HJ, Straube E, Schörner C, Frosch M, et al. Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis? Meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the German infection serology proficiency testing program. J Clin Microbiol. 2006;44:1335-41.
3. Marrazzo J. Syphilis and other sexually transmitted diseases in HIV infection. Top HIV Med. 2007;15:11-6.
4. Chesson HW, Heffelfinger JD, Voigt RF, Collins D. Estimates of primary and secondary syphilis rates in persons with HIV in the United States, 2002. Sex Transm Dis. 2005;32:265-9.
5. Gwanzura L, Latif A, Bassett M, Machezano R, Katzenstein DA, Mason PR. Syphilis serology and HIV infection in Harare, Zimbabwe. Sex Transm Infect. 1999;75:426-30.
6. Birnbaum NR, Goldschmidt RH, Buffett WO. Resolving the common clinical dilemmas of syphilis. Am Fam Physician. 1999;59:2233-40, 2245-6.
7. Lautenschlager S. Cutaneous manifestations of syphilis: recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2006;7:291-304.
8. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle An Bras Dermatol. 2006;81:111-26.
9. Löwhagen GB. Syphilis: test procedures and therapeutic strategies. Semin Dermatol. 1990;9:152-9.
10. Wiwanitkit V. Biological false reactive VDRL tests: when to re-test? Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002;33 Suppl 3:131-2.
11. Mabey D, Peeling RW, Ballard R, Benzaken AS, Galbán E, Changalucha J et al. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. Sex Transm Infect. 2006;82 Suppl 5:v13-6.
12. Signorini DJ, Monteiro MC, de Sá CA, Sion FS, Leitão Neto HG, Lima DP et al. Prevalência da co-infecção HIV-sífilis num hospital universitário da cidade do Rio de Janeiro em 2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40:282-5.
13. Thakar YS, Chande C, Mahalley AD, Saoji AM. Seroprevalence of syphilis by TPHA test. Indian J Pathol Microbiol. 1996;39:135-8.
14. Abo SM, DeBari VA. Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome. Ann Clin Lab Sci. 2007;37:3-14.
15. Brauner A, Carlsson B, Sundkvist G, Ostenson CG. False-positive treponemal serology in patients with diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 1994;8:57-62.
16. Gutierrez-Galhardo MC, do Valle GF, Sá FC, Schubach Ade O, do Valle AC. Clinical characteristics and evolution of syphilis in 24 HIV+ individuals in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2005;47:153-7.
17. Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. South Med J. 2004;97:379-82.

18. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. JAMA. 1985;253:1296-9.
19. Talwar S, Tutakne MA, Tiwari VD. VDRL titres in early syphilis before and after treatment. Genitourin Med. 1992;68:120-2.
20. Singh B, Verma M, Kotru M, Verma K, Batra M. Prevalence of HIV and VDRL seropositivity in blood donors of Delhi. Indian J Med Res. 2005;122:234-6
21. Rodrigues EHG, Abath FGC. Doenças sexualmente transmissíveis em pacientes infectados com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33:47-52.
22. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1727-30.
23. Bachmann LH, Grimley DM, Waithaka Y, Desmond R, Saag MS, Hook EW 3rd. Sexually transmitted disease/HIV transmission risk behaviors and sexually transmitted disease prevalence among HIV-positive men receiving continuing care. Sex Transm Dis. 2005;32:20-6.
24. Janier M, Chastang C, Spindler E, Strazzi S, Rabian C, Marcelli A et al. A prospective study of the influence of HIV status on the seroreversion of serological tests for syphilis. Dermatology. 1999;198:362-9.
25. Nnoruka EN, Ezeoke AC. Evaluation of syphilis in patients with HIV infection in Nigeria. Trop Med Int Health. 2005;10:58-64.
26. Geusau A, Kittler H, Hein U, Stingl G, Tschachler E. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. Int J STD AIDS. 2005;16:722-6.

Endereço para correspondência:

SIDNEY ROBERTO NADAL
Rua Dr. Virgílio de Carvalho Pinto, 381 / 23
São Paulo - SP
05415-000
Fone / FAX: (11) 223-8099 / 3337-4282
E-mail: srnadal@terra.com.br